

biotechnology
DNA
research
bioinformatics

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

BIOINFORMÁTICA UMA CIÊNCIA SEM FRONTEIRAS

ORGANIZADORES
IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS
CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA
RAFAEL TRINDADE MAIA

1ª

Edição

Acesso livre ao E-Book em
WWW.EDITORASCIENCE.COM.BR

 EDITORA
SCIENCE
ANO 2026



biotechnology
DNA
research
bioinformatics

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

BIOINFORMÁTICA UMA CIÊNCIA SEM FRONTEIRAS

ORGANIZADORES
IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS
CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA
RAFAEL TRINDADE MAIA

1ª

Edição

Acesso livre ao E-Book em
WWW.EDITORASCIENCE.COM.BR

CAMPINA GRANDE-PB
 EDITORA
SCIENCE
ANO 2026

Todos os Direitos Desta Edição Reservados à
© 2026 EDITORA SCIENCE
Av. Marechal Floriano Peixoto. 5000.
Campina Grande, PB, 58434-500.
CNPJ: 42.754.503/0001-00

REGISTRO CBL (Câmara Brasileira do Livro)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Bioinformática uma ciência sem fronteiras [livro eletrônico] / organizadores Igor Luiz Vieira de Lima Santos, Carliane Rebeca Coelho da Silva, Rafael Trindade Maia. -- 1. ed. -- Campina Grande,
PB : Carliane Rebeca Coelho da Silva, 2026.
PDF

Bibliografia

ISBN 978-65-01-90653-9

1. Biologia 2. Ciências da vida 3. Códigos
4. Computação - Estudo e ensino 5. Inteligência artificial 6. Programação (Computadores) I. Santos, Igor Luiz Vieira de Lima. II. Silva, Carliane Rebeca Coelho da. III. Maia, Rafael Trindade.

26-331493.0

CDD-570

Índices para catálogo sistemático:

1. Ciências biológicas 570

Maria Alice Ferreira - Bibliotecária - CRB-8/7964



<https://doi.org/10.56001/26.9786501906539>

Para consulta na CBL acesse: <https://www.cbldados.org.br/isbn/pesquisa/>



Editora–Chefe

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva

Editores Organizadores

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva

Prof. Dr. Rafael Trindade Maia

Editoração e Diagramação

Corpo Técnico da Editora Science

Revisão Principal/Por Pares

Os Autores / Revisores *Ad Hoc* / Corpo Editorial / Organizadores

Revisão Final

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva

Programas Registrados de Design

©Canva Pro Registered Design



Copyright © 2026 Editora Science

Copyright Textual © 2026 Os autores

Copyright da Edição © 2026 Editora Science

Todos os Direitos e os Termos de Cessão de Direitos Autorais para esta edição foram cedidos à Editora Science pelos próprios autores.

Declaração de Direitos

Todos os direitos reservados.

Qualquer parte deste livro pode ser reproduzida, transmitida de qualquer forma ou por qualquer meio, eletrônico, mecânico, fotocópia, microfilmagem, gravação ou de outra forma, desde que citada a fonte. Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Todos os artigos de autoria inédita, revisão, comentários, opiniões, resultados, conclusões ou recomendações são de inteira responsabilidade do(s) autor(es), e não refletem necessariamente as opiniões dos editores e/ou da empresa.

Para cópias impressas, para compras em massa e/ou informações sobre este e outros títulos da © Editora Science, entre em contato com a editora pelo telefone: Tel.: +55-83-991647953; E-mail: contato@editorascience.com ou editorascience@gmail.com

Siga nossas redes sociais fique por dentro das novidades e amplie o alcance dos nossos livros:

Facebook: <http://www.facebook.com/editorascience>

Instagram: <https://www.instagram.com/editorascience>

© 2026 EDITORA SCIENCE

Editora-Chefe:

PÓS-DRA. CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA (EDITORA-CHEFE)

Conselho Editorial:

PÓS-DRA. CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA (EDITORA-CHEFE)

PROF. DR. IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS (UFCG)

DRA. LUCIANA AMARAL DE MASCENA COSTA (UFRPE)

PÓS-DRA. AYRLES FERNANDA BRANDÃO DA SILVA (UFCE)

Corpo Editorial:

DR. MARCUS VINICIUS PERALVA SANTOS (IFTO)

DR. RÔMULO ALVES DE OLIVEIRA (IFSE)

DRA. ROSEANNE SANTOS DE CARVALHO (IFSE)

PÓS-DRA. CARLIANE REBECA COELHO DA SILVA (EDITORA-CHEFE)

DRA. FERNANDA MIGUEL DE ANDRADE (FMS)

DR. MILTON GONÇALVES DA SILVA JUNIOR (UNIARAGUAIA)

DRA. WELMA EMIDIO DA SILVA (FIS)

DRA. AYRLES FERNANDA BRANDÃO (UFCE)

DR. GABRIEL PARISOTTO (UNISUAM)

DR. IGOR LUIZ VIEIRA DE LIMA SANTOS (UFCG)

ME. LÚCIA MAGNÓLIA ALBUQUERQUE SOARES DE CAMARGO (UNIFACISA)

DRA. LUCIANA AMARAL DE MASCENA COSTA (UFRPE)

ME. MARCELO SALVADOR CELESTINO (UNESP)

PÓS-DRA. ELIANA NAPOLEÃO COZENDEY DA SILVA (FIOCRUZ-ENSP)

DR. EDIGAR HENRIQUE VAZ DIAS (UFCAT)

DR. HENRIQUE MACIEL VIEIRA DE MORAES (UFRJ)

DR. CRISTIANO CUNHA COSTA (UFS)

MSC. DANIEL DA SILVA GOMES (UFPB)

DRA. FRANCIELI DE FATIMA MISSIO (UFMS)

DR. JOSÉ OLÍVIO LOPES VIEIRA JÚNIOR (UENF)

DRA. NARA HELENA TAVARES DA PONTE (UEAP)

DR. LUIZ ALEXANDRE VALADÃO DE SOUZA (SME-RJ)

PÓS-DRA. MICHELE APARECIDA CERQUEIRA RODRIGUES (UFLO)


PÓS-DR. MARCOS PEREIRA DOS SANTOS (FACUR)

LICENSE PUBLICATION DETAILS

Copyright © 2026 Editora Science

Copyright Notice

All content in this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license which permits copying, distribution, and adaptation of the work, provided the original work is properly cited and any changes from the original work are properly indicated. Any altered, transformed, or adapted form of the work may only be distributed under the same or similar license to this one.

© 2026 by Carliane Rebeca Coelho da Silva is licensed under Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International 



**Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 International
(CC BY-NC-ND 4.0)**

HOW CITE THIS BOOK:

NLM Citation

Santos ILVL, Silva CRC, Maia RT editor. *Bioinformática uma Ciência sem Fronteiras*. 1st ed. Campina Grande (PB): Editora Science; 2026.

APA Citation

Santos, I. L. V. L.; Silva, C. R. C. & Maia, R. T. (Eds.). (2026). *Bioinformática uma Ciência sem Fronteiras*. (1st ed.). Editora Science.

ABNT Brazilian Citation NBR 6023:2018

SANTOS, I. L. V. L.; SILVA, C. R. C.; MAIA, R. T. **Bioinformática uma Ciência sem Fronteiras** 1. ed. Campina Grande: Editora Science, 2026.

WHERE ACCESS THIS BOOK:

www.editorascience.com.br/

Sumário

CAPÍTULO 1 **1**

POTENCIAL GENÔMICO DE <i>TREMELLA MESENERICA</i> NA BIOSÍNTESE DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS VIA FERRAMENTAS <i>IN SILICO</i>	1
GENOMIC POTENTIAL OF <i>TREMELLA MESENERICA</i> IN THE BIOSYNTHESIS OF SECONDARY METABOLITES VIA <i>IN SILICO</i> TOOLS	1
DOI: https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.01	1
Dielson Márcio Fonseca Maués	1
Hellen Kempfer Philippsen	1
Leonardo Castelo Branco Carvalho	1

CAPÍTULO 2 **17**

PROSPECÇÃO SISTEMÁTICA E APLICADA DA HERANÇA GENÉTICA DA MIOPIA UTILIZANDO FERRAMENTAS DE BIOINFORMÁTICA.	17
SYSTEMATIC AND APPLIED PROSPECTING OF THE GENETIC INHERITANCE OF MYOPIA USING BIOINFORMATICS TOOLS.	17
DOI: https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.02	17
Amanda Geovana Pereira de Araújo	17
Carliane Rebeca Coelho da Silva	17
Igor Luiz Vieira de Lima Santos	17

CAPÍTULO 3 **36**

PROSPECÇÃO SISTEMÁTICA E APLICADA DA HERANÇA GENÉTICA DA DEPRESSÃO UTILIZANDO FERRAMENTAS DE BIOINFORMÁTICA	36
SYSTEMATIC AND APPLIED PROSPECTING OF THE GENETIC INHERITANCE OF DEPRESSION USING BIOINFORMATICS TOOLS	36
DOI: https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.03	36
Tainá Oliveira de Araújo	36
Carliane Rebeca Coelho da Silva	36
Igor Luiz Vieira de Lima Santos	36

CAPÍTULO 4 **54**

DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA BASEADA EM LINHAGEM <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> RF122 CONTRA MASTITE BOVINA	54
DEVELOPMENT OF A VACCINE BASED ON THE <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> RF122 STRAIN AGAINST BOVINE MASTITIS	54
DOI: https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.04	54
Tatiane Batista dos Santos	54
Marianne Celestino Andrade	54

Kelisson Alves Sousa	54
Enzo Henrike Bitencourt de Morais	54
Pedro Henrique da Silva Rodrigues	54
Victória Garcia Peres	54
Lorena Emília Sena Lopes	55

CAPÍTULO 5 **75**

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO	75
<i>PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW</i>	75
DOI: https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.05	75
AUTORES	75
AUTORES	75
AUTORES	75

CAPÍTULO 6 **76**

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO	76
<i>PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW</i>	76
DOI: https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.06	76
AUTORES	76
AUTORES	76
AUTORES	76

CAPÍTULO 7 **77**

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO	77
<i>PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW</i>	77
DOI: https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.07	77
AUTORES	77
AUTORES	77
AUTORES	77

CAPÍTULO 8 **78**

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO	78
<i>PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW</i>	78
DOI: https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.08	78
AUTORES	78
AUTORES	78
AUTORES	78

CAPÍTULO 9 **79**

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO	79
<i>PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW</i>	79
DOI: https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.09	79
AUTORES	79
AUTORES	79
AUTORES	79
<u>CAPÍTULO 10</u>	<u>80</u>
PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO	80
<i>PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW</i>	80
DOI: https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.10	80
AUTORES	80
AUTORES	80
AUTORES	80
<u>CAPÍTULO 11</u>	<u>81</u>
PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO	81
<i>PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW</i>	81
DOI: https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.11	81
AUTORES	81
AUTORES	81
AUTORES	81
<u>SOBRE OS ORGANIZADORES DO LIVRO DADOS CNPQ:</u>	<u>82</u>

PREFÁCIO À 1ª EDIÇÃO

A bioinformática consolidou-se, nas últimas décadas, como uma das áreas mais estratégicas e transformadoras da ciência contemporânea. Ao integrar biologia, computação, estatística e matemática, essa ciência rompe fronteiras tradicionais do conhecimento e se estabelece como um pilar essencial para a compreensão dos sistemas biológicos em sua complexidade, impulsionando avanços significativos na genética, na biotecnologia, na medicina, na farmacologia e em diversas outras áreas do saber.

O livro “Bioinformática: Uma Ciência sem Fronteiras” nasce da necessidade de reunir, em uma única obra, fundamentos teóricos sólidos e aplicações práticas atualizadas, capazes de atender tanto à formação acadêmica quanto às demandas crescentes da pesquisa científica moderna. Ao longo de seus capítulos, o leitor é convidado a explorar conceitos essenciais, ferramentas computacionais, metodologias analíticas e estudos aplicados que evidenciam o papel central da bioinformática na era dos grandes volumes de dados biológicos.

Esta obra destaca-se por sua abordagem interdisciplinar e por valorizar a produção científica de pesquisadores qualificados — mestres, doutores e pós-doutores — comprometidos com a qualidade, a inovação e a ética na ciência. O conteúdo apresentado reflete não apenas o estado da arte da bioinformática, mas também os desafios e perspectivas futuras de um campo em constante evolução, que exige atualização contínua, pensamento crítico e integração entre diferentes áreas do conhecimento.

Ao transcender limites geográficos e disciplinares, “Bioinformática: Uma Ciência sem Fronteiras” reafirma o papel da ciência como instrumento de transformação social, inovação tecnológica e avanço do conhecimento humano.

Que esta obra sirva como fonte de aprendizado, inspiração e estímulo à pesquisa, contribuindo para a formação de profissionais e pesquisadores capazes de enfrentar os desafios científicos do presente e construir soluções para o futuro.

Boa Leitura

Os Organizadores

CAPÍTULO 1

POTENCIAL GENÔMICO DE *Tremella mesenterica* NA BIOSÍNTESE DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS VIA FERRAMENTAS *IN SILICO*

GENOMIC POTENTIAL OF *Tremella mesenterica* IN THE BIOSYNTHESIS OF SECONDARY METABOLITES VIA *IN SILICO* TOOLS

DOI: <https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.01>

Submetido em: 15/12/2025

Revisado em: 28/12/2025

Publicado em: 29/01/2026

Dielson Márcio Fonseca Maués

Universidade Federal Rural da Amazônia, Instituto Socioambiental e dos Recursos
Hídricos, Belém-PA

<http://lattes.cnpq.br/8341762657179200>

Hellen Kempfer Philippsen

Universidade Federal Rural da Amazônia, Instituto Socioambiental e dos Recursos
Hídricos, Belém-PA

<http://lattes.cnpq.br/9963999800396051>

Leonardo Castelo Branco Carvalho

Universidade Federal Rural da Amazônia, Instituto Socioambiental e dos Recursos
Hídricos, Belém-PA

<http://lattes.cnpq.br/8955609343848651>

Resumo

A ascensão da tecnologia e avanço do poder computacional permitiu o desenvolvimento da bioinformática, principalmente, no que diz respeito às ciências ômicas. Com tais recursos aplicados possibilitam que institutos de ciência e pesquisa otimizem resultados, facilitando a gestão de dados biológicos com mais eficiência. A biotecnologia, ao desfrutar de artifícios da bioinformática, promove alcançar meios viáveis e inovadores para determinar estratégias de exploração de recursos genéticos e bioativos de modo sustentável,

diminuindo os custos laboratoriais em experimentação primária. Nesta perspectiva, este trabalho objetivou explorar o perfil para a produção de metabólitos secundários a partir da análise genômica de *Tremella mesenterica*. As ferramentas de bioinformática utilizada foi o genbank para a obtenção do genoma do organismo; o Antismash para predição e similaridade genética; o programa KEGG para descrição das vias biossintéticas dos metabólitos secundários; banco de dados auxiliares como MIBiG e Pfam para determinação das funções biológicas dos bioativos. Para sustentar o embasamento das substâncias preditas foram realizadas buscas no ambiente Pubchem e revisão literárias para a averiguar suas propriedades químicas e efeitos biológicos em testes laboratoriais. O resultado constatou que este fungo apresenta potencial para síntese de esqualestatina e ácido clavárico, com capacidades antimaláricos, inibição da síntese de colesterol e, efeitos antitumorais e anti-inflamatório, respectivamente. Após a resultante, conclui-se que as ferramentas *in silico* são fundamentais na análise genômica associado a investigação preditiva de recursos genéticos e moleculares de organismos e que pesquisas futuras *in vitro* com o fungo *T. mesenterica* para produção de esqualestatina e ácido clavárico.

Palavras-Chave: bioinformática, genômica, metabólitos secundários, *Tremella mesenterica*

Abstract

The rise of technology and advancements in computing power have enabled the development of bioinformatics, particularly in omics sciences. These applied resources enable science and research institutes to optimize results, facilitating more efficient biological data management. By leveraging bioinformatics capabilities, biotechnology fosters viable and innovative means of determining strategies for exploiting genetic and bioactive resources sustainably, reducing laboratory costs in primary experiments. With this in mind, this study aimed to explore the profile for secondary metabolite production based on the genomic analysis of *Tremella mesenterica*. The bioinformatics tools used were GenBank to obtain the organism's genome; Antismash for prediction and genetic similarity; the KEGG program to describe the biosynthetic pathways of secondary metabolites; and auxiliary databases such as MIBiG and Pfam to determine the biological functions of bioactives. To support the predicted substances, searches in the Pubchem environment and literature reviews were conducted to determine their chemical properties and biological effects in laboratory tests. The results showed that this fungus has the potential to synthesize squalenstatin and clavarinic acid, with antimalarial properties, inhibition of cholesterol synthesis, and antitumor and anti-inflammatory effects, respectively. The results suggest that *in silico* tools are essential for genomic analysis associated with predictive investigation of genetic and molecular resources of organisms, and that future *in vitro* research with the fungus *T. mesenterica* is needed for the production of squalenstatin and clavarinic acid.

Keywords: Bioinformatics, genomics, secondary metabolites, *Tremella mesenterica*.

Introdução

Com o advento da tecnologia nos últimos séculos, novas ferramentas e recursos, sobretudo, computacionais tornaram mais precisas as análises e pesquisas, seja no campo da saúde, do meio ambiente, da engenharia, da química, até a biotecnologia. Esta ascensão, cada vez mais desenvolvida e aperfeiçoada, faz com que empresas e institutos científicos lancem alto investimento tecnológico para extrair grandes volumes de dados e tornar seus exames mais finos, estratégicos e inovadores (Pereira, 2024). Nesse contexto, o setor biotecnológico, vem sendo bastante favorecido pelas técnicas biocomputacionais, pois tendo em vista a competitividade do mercado, somado às exigências ambientais de desenvolvimento sustentável, tais artifícios permitem a exploração dos recursos naturais e conhecimento da biodiversidade de modo mais

eficiente, com potencial de redução de custos, bem como na diminuição de impactos sobre o meio ambiente (De carvalho, 2024). Essa visão é interessante pois, a partir de dados genômicos sequenciados, é possível obter noções de recursos genéticos a investigar, como também estudar elementos genômicos entre organismos que podem oferecer produtos similares para uso humano. O papel da bioinformática é fundamental pois possibilita análises e ensaios *in silico* nas ciências ômicas (genômica, metagenômica e proteômica) como mecanismo de usufruir do poder tecnológico e computacional no desenvolvimento científico e biotecnológico (Matos *et al.*, 2023).

Tais tecnologias são determinantes para análises de clusters de genes biossintéticos (BGC), os quais estão associados a expressão de metabólitos secundários de muitos organismos. Metabólitos secundários são compostos naturais produzidos, principalmente, por plantas e microrganismos a fim de obter, proteção contra estresse abiótico e biótico. A produção destas substâncias pode ser influenciada por fatores genéticos, ambientais (temperatura, pH, luminosidade, efeito sazonal) e edáficos (solo). Podem ser caracterizados conforme com a composição química em ácidos orgânicos, seu efeito no meio e/ou em outros organismos e função dentro do agente produtor.

Dentro da infinita biodiversidade mundial, fungos são conhecidos por apresentarem grande volume de excreções metabólicas e variados compostos de diferentes naturezas (Sheldrake, 2021). Alguns grupos como os Basidiomicetos e Ascomicetos, são destacados por possuírem grande arsenal metabólico e boas possibilidades de bioativos de interesse biotecnológico.

Certas espécies do gênero *Tremella* (basidiomicetos) correspondem a organismos de importância ecológica por serem decompositores de matéria orgânica, alimentícia por possuir propriedades nutricionais que podem ser consumidas, e biotecnológica pela produção de enzimas auxiliaadoras em processos industriais. Entretanto, a espécie *Tremella mesenterica*, no momento, apresenta poucos trabalhos abordando suas características genéticas e moleculares, revelando a carência de estudos sobre a possibilidade de contribuição deste organismo na biotecnologia. Assim, o alvo do presente estudo é explorar o genoma da espécie *Tremella mesenterica* com propósito de investigar sequências de genes associadas a expressão de metabólitos secundários utilizando ferramentas de bioinformática, a fim de verificar possíveis aplicações biotecnológicas desta espécie.

Metodologia

- **Busca do genoma**

O genoma da espécie *T. mesenterica* foi consultada no banco de dados do Genbank, no ambiente virtual NCBI (National Center for Biotechnology Information), utilizando o filtro Genome e a busca pela sequência FASTA (Rangwala *et al.*, 2021). As informações relativas da montagem do genoma estão apresentadas na tabela 1.

Tabela 1: Dados da montagem do genoma

Acesso	Cobertura do Genoma	Genes (CDS)	Conteúdo GC	Nível da Montagem	Tamanho do Genoma
GCA_004117975.1	185,0x	8123	46,5	Andaime	27,1MB

Fonte: Os autores, 2025.

- **Predição dos metabólitos secundários**

Os clusters gênicos de metabólitos secundários foram identificados através da ferramenta de predição antiSMASH fungal (Antibiotics and Secondary Metabolite Analysis Shell), versão 8.0.1, utilizando os critérios para fungos (Blin *et al.*, 2025). Tendo como input o arquivo formato FASTA do genoma, as operações empregadas para a precisão da descoberta dos cluster foi o relaxed para maior expressividade de BGC, com todos os algoritmos extras como Known Cluster Blast, Active Site Finder, Cluster Blast, Cluster Pfam analysis, Sub Cluster Blast e Pfam-based GO term annotation ofertados pelo antiSMASH ativados (Blin *et al.*, 2021). A máquina utilizada para as análises apresenta as seguintes especificações: 11th Gen Intel(R) Core(TM) i5-11320H de processador e 16.0 GB de RAM.

Esta análise, foram realizadas filtragem e classificação dos agrupamentos a partir do predito pelo antiSMASH com a utilização de banco de dados auxiliares como o MIBiG (Minimum Information about a Biosynthetic Gene cluster), versão 2.0, compreendido como um repositório de BGC (Kautsar *et al.*, 2020); e o banco de dados Pfam (Protein Families Database) para exame dos genes associados a síntese de produtos naturais e suposições de funções biológicas (El-gebali *et al.*, 2019).

- **Predição das rotas bioquímicas**

Para a caracterização da rota metabólica foi utilizado o programa KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), versão 111.0, no qual foi usado os arquivos de referência das sequências genomas e bioativos identificados, conjuntamente. O filtro adotado baseou no módulo pathway kegg relativo à via principal da biossíntese de maior expressão e similaridade predita pelo antiSMASH (Kanehisa e Sato, 2020).

Potencial biotecnológico com base nas literaturas

Os efeitos dos bioativos preditos foram sustentados a partir das revisões no banco de dados PubChem (Kim *et al.*, 2023). Para as buscas funcionais dos compostos, foi usado a nomenclatura dos bioativos como referência (“squalestatin” e “clavarinic acid”).

Além disso, para as buscas do potencial dos bioativos a partir das revisões literárias foram acessadas pelas Plataformas do Periódicos Capes, Scopus, Pubmed e Google Acadêmico, utilizando os nomes dos supostos compostos, com filtros para obtenção de artigos, dissertações e teses nas Língua Portuguesa e Inglesa, considerando todo o intervalo de ano desde a primeira publicação. Os estudos selecionados correspondem os de maior sucesso registrado, relativo somente aos elementos preditos pelo presente trabalho.

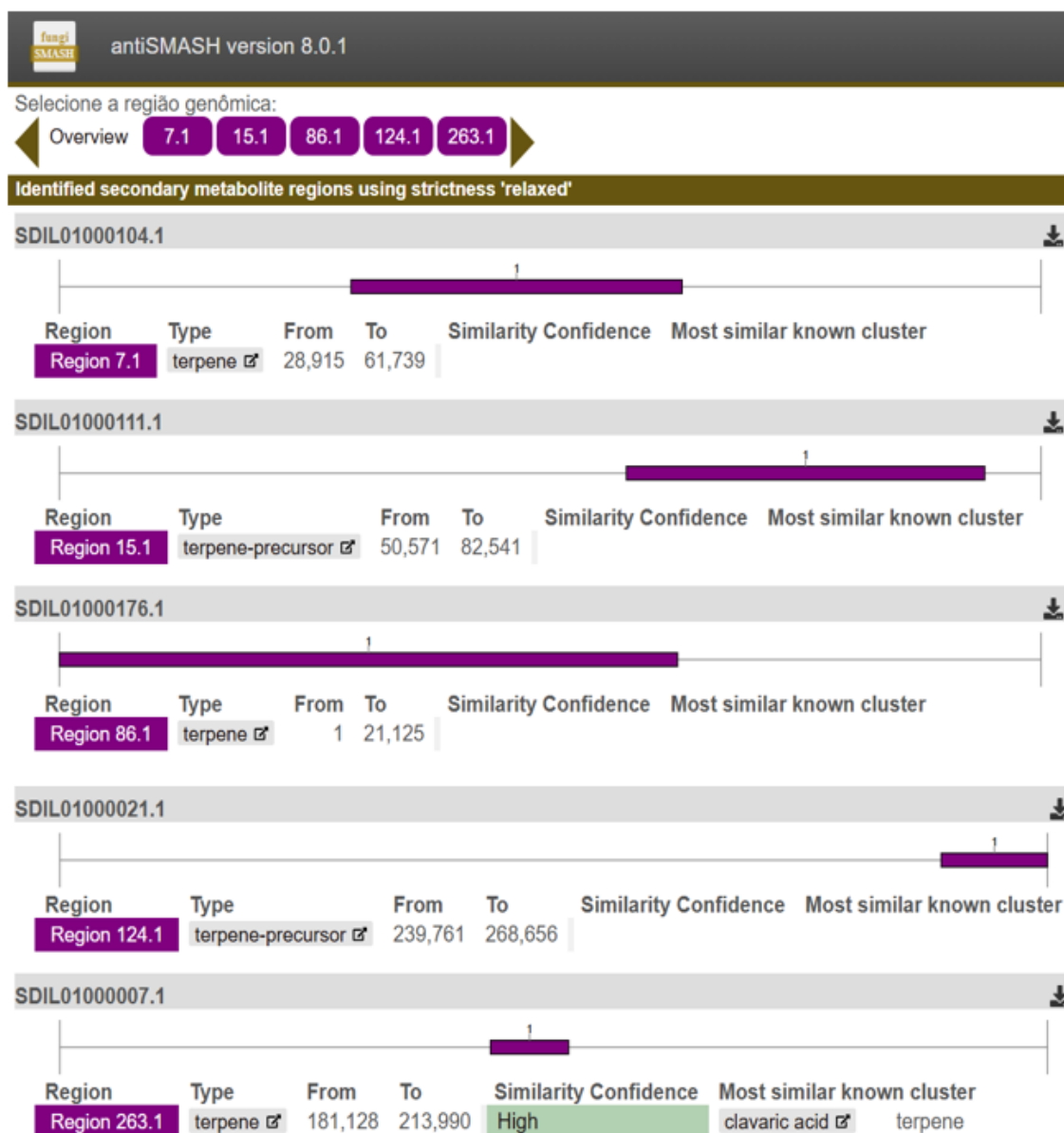
Resultados e discussões

- **Os BGCs de *Tremella mesenterica***

A partir da análise do genoma de *T. mesenterica* utilizando o programa antiSMASH, foi possível constatar 5 regiões de maior expressão associados a clusters biossintéticos, identificados como Região 7.1 (R1), Região 15.1 (R2), Região 86.1 (R3), Região 124.1 (R4) e Região 263.1 (R5), todos contendo agrupamentos para produção de Terpenos.

Dentre os fragmentos genômicos, a região R5 apresentou 100% de similaridade com os BGC e funções já determinadas no banco de dados do programa, sendo o agrupamento mais semelhante ao composto ácido clavárico (AC). Já das regiões R1 à R4 não apresentou grande similaridade com nenhum agrupamento semelhante do banco de dados, levando a supor que os BGC destas regiões podem estar associadas a vias de biossíntese de novas moléculas ou que pertencem a vias não caracterizadas de moléculas já conhecidas, entretanto, os perfis dos BGC destas regiões direcionam conjuntamente para produção de compostos como esqualestatina (ácido zaragózico ou AZ).

Figura 1: Mineração genômica: região, tipo de metabolitos, sequência de DNA e composto similar. Identificação de bioativos candidatos com base na similaridade de grupos de genes biossintéticos na base de dados do software.



Fonte: Output AntiSMASH, 2025.

Na R1 e R2 determinou-se, especificamente, dez genes; na R3 determinou-se 7 genes; na R4, onze genes; enquanto na R5, nove genes, atuantes no metabolismo secundário do fungo analisado. Tais genes foram nomeados no Identificador, no qual cada uma das sequências associou a síntese de produtos mais semelhante do banco de dados, participantes da formação dos bioativos preditos (Tabela 2, 3, 4, 5 e 6).

Tabela 2: Dados do BGC de classe tetraterpeno (subclasse carotenoide C40).

Identificador	Tamanho do nucleotídeo	Tamanho do Aminoácido	Categoria	Produto
M231_06493	2802	933	outro	aminopeptidase 2
M231_06494	1335	444	biossintético-adicional	GTP ciclo-hidrolase I Proteína
M231_06495	288	95	outro	ribossomal 60S L37a
M231_06496	2418	805	outro	proteína hipotética
M231_06497	2367	788	outro	proteína hipotética
M231_06498	2313	770	biossintético	proteína hipotética
M231_06499	1521	506	outro	proteína hipotética
M231_06500	2328	775	outro	proteína hipotética
M231_06501	2841	946	outro	proteína hipotética
M231_06502	1386	461	outro	proteína de membrana

Fonte: Os autores, 2025. A denominação “outro” classifica os gens e sua função como não pertencente a nenhuma das categorias definidas no banco de dados do programa. Proteína hipotética: prevista com base em dados genômicos, porém, a função ou existência ainda não foi confirmada em experimentos.

Tabela 3: Dados do BGC de precursor de diterpeno.

Identificador	Tamanho do nucleotídeo	Tamanho do Aminoácido	Categoria	Produto
M231_06696	561	186	outro	proteína hipotética
M231_06697	999	332	outro	proteína hipotética proteína associada
M231_06698	1113	370	outro	ao receptor de serina-treonina quinase

M231_06699	402	133	outro	ribonucleoproteína nuclear pequena D1
M231_06700	1680	559	outro	proteína hipotética
M231_06701	867	288	outro	proteína hipotética geranilgeranil
M231_06702	954	317	biossintético	difosfato sintase, tipo III
M231_06703	1098	365	biossintético-adicional	proteína hipotética
M231_06704	1242	413	outro	proteína hipotética
M231_06705	564	187	outro	proteína hipotética

Fonte: Os autores, 2025. A denominação “outro” classifica os gens e sua função como não pertencente a nenhuma das categorias definidas no banco de dados do programa. Proteína hipotética: prevista com base em dados genômicos, porém, a função ou existência ainda não foi confirmada em experimentos.

Tabela 4: Dados do BGC de triterpeno (esqualeno).

Identificador	Tamanho do nucleotídeo	Tamanho do Aminoácido	Categoria	Produto
M231_07848	186	61	outro	Subunidade J da ATPase transportadora de H ⁺ tipo F
M231_07849	978	325	outro	proteína hipotética
M231_07850	1476	491	biossintético	farnesil-difosfato farnesiltransferase
M231_07851	1332	443	outro	proteína hipotética
M231_07852	1524	507	outro	proteína hipotética
M231_07853	609	202	outro	proteína hipotética
M231_07854	5991	1996	outro	proteína hipotética

Fonte: Os autores, 2025. A denominação “outro” classifica os gens e sua função como não pertencente a nenhuma das categorias definidas no banco de dados do programa. Proteína hipotética: prevista com base em dados genômicos, porém, a função ou existência ainda não foi confirmada em experimentos.

Tabela 5: Dados do BGC do precursor de sesquiterpeno.

Identificador	Tamanho do nucleotídeo	Tamanho do Aminoácido	Categoria	Produto
M231_02527	1071	356	outro	proteína 1 de tRNA 2-tioloção citoplasmática mRNA
M231_02528	1284	427	outro	metiltransferase
M231_02529	486	161	outro	proteína de montagem de clatrina
M231_02530	393	130	outro	enzima conjugadora de ubiquitina E2 W
M231_02531	1545	514	outro	proteína hipotética
M231_02532	1314	437	outro	proteína hipotética
M231_02533	1059	352	biossintético	farnesil difosfato sintase
M231_02534	399	132	outro	proteína hipotética
M231_02535	966	321	outro	subunidade complexa arp2/3 de 34 kDa
M231_02536	1029	342	outro	proteína hipotética
M231_02537	1032	343	outro	proteína hipotética

Fonte: Os autores, 2025. A denominação “outro” classifica os gens e sua função como não pertencente a nenhuma das categorias definidas no banco de dados do programa. Proteína hipotética: prevista com base em dados genômicos, porém, a função ou existência ainda não foi confirmada em experimentos.

Tabela 6: Dados do BGC do triterpeno (subclasse esteroide C30).

Identificador	Tamanho do nucleotídeo	Tamanho do Aminoácido	Categoria	Produto
M231_01091	423	140	outro	proteína hipotética
M231_01092	795	264	outro	proteína hipotética
M231_01093	975	324	outro	proteína hipotética
M231_01094	1941	646	outro	proteína hipotética
M231_01095	759	252	biossintético-adicional	hidroxiacilglutaciona hidrolase
M231_01096	2166	721	biossintético	lanosterol sintase
M231_01097	4272	1423	outro	proteína hipotética

M231_01098	909	302	outro	proteína hipotética citocromo c
M231_01099	1122	373	outro	peroxidase, mitocondrial

Fonte: Os autores, 2025. A denominação “outro” classifica os gens e sua função como não pertencente a nenhuma das categorias definidas no banco de dados do programa. Proteína hipotética: prevista com base em dados genômicos, porém, a função ou existência ainda não foi confirmada em experimentos.

• Caracterização da rota metabólica dos compostos

Como ressaltado anteriormente, as regiões do genoma de *T. mesenterica* determinou a predição de substâncias terpenoides. Os compostos dessa natureza antes de sua produção apresentam uma rota inicial ou rota principal que possuem papel fundamental na síntese da estrutura principal dos terpenos.

Nesse sentido, os dados resultantes do KEGG descreveram a rota inicial do metabólito secundário a partir de uma atividade derivada do processo de glicólise, no qual partindo da Acetil-CoA, uma série de cinco reações são ocasionados até a formação do Difosfato de isopentenil. Nesta etapa, as enzimas atuantes definidas foram C-acetiltransferase, hidroximetilglutaril-CoA sintase, hidroximetilglutaril-CoA redutase, fosfomevalonato quinase e difosfomevalonato descarboxilase.

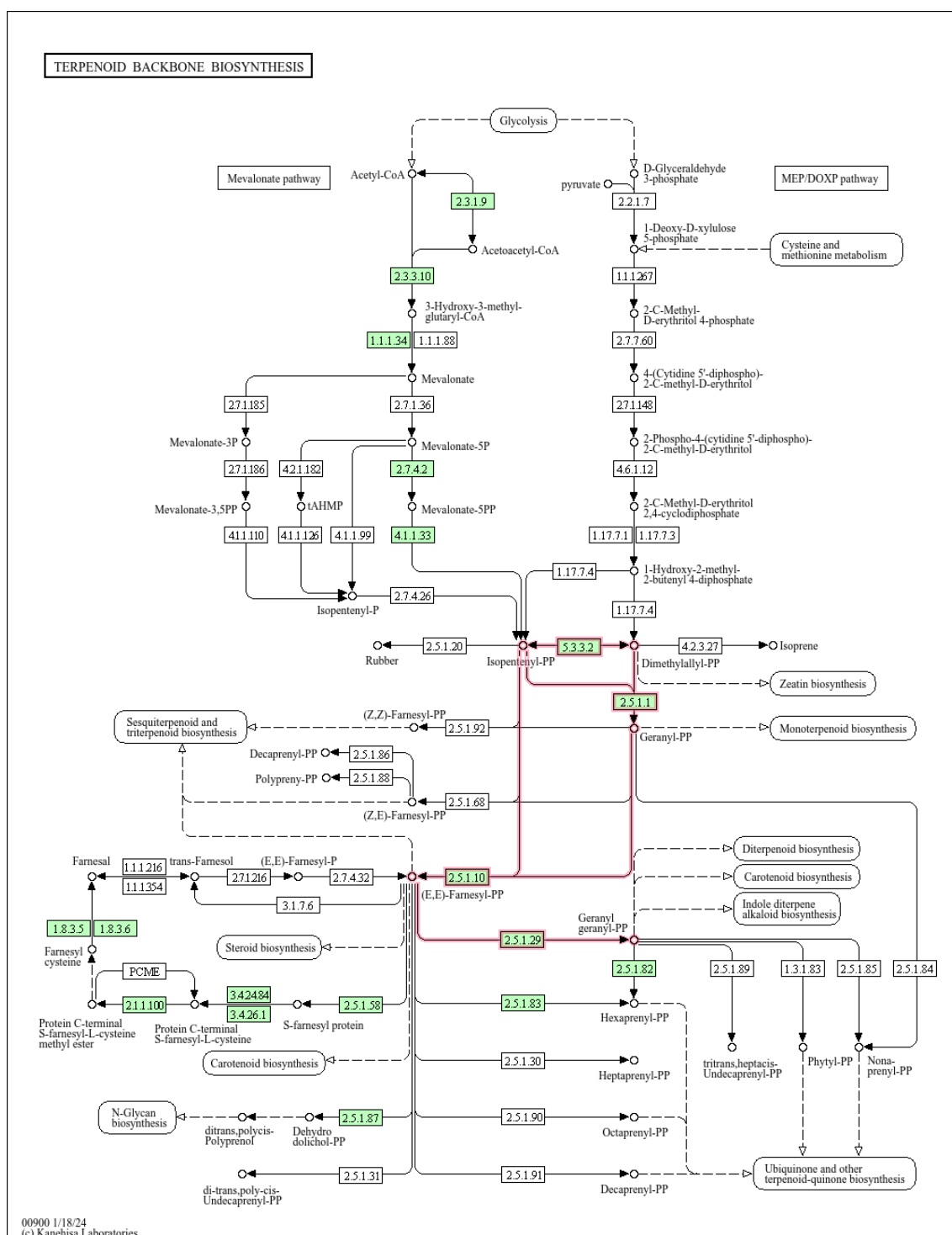
Com o Isopentenil-PP foi ilustrado duas vias alternativas: 1) a formação do Geranil-PP até o Nonaprenil-PP (neste caminho não foi caracterizado as enzimas participantes neste fragmento de via) e; 2) formação do Farnesil-PP até o Hexaprenil-PP, com participação das enzimas geranilgeranil difosfato sintase e hexaprenil difosfato sintase. Sendo ambas as cadeias chave que direcionam a corrente biossintética para síntese final de compostos terpenóides e quinonas.

A via metabólica específica do bioativo predito pelo antiSMASH, ácido clavárico, até então, não está integralmente descrito na literatura, no entanto, como trata de um bioativo triterpeno, enquadra-se na rota desta classificação. Ou seja, a cadeia principal resultante atua, conjuntamente, com trans-Farnesil difosfato para formar o presqualeno-PP que, por sua vez, formará o esqualeno ou esqualeno-2,3-epoxido, por meio das atividades das farnesil-difosfato farnesiltransferase e esqualeno monooxigenase compondo as estruturas bases complementares deste bioativo.

Quanto a via metabólica do bioativo, esqualestatina, não houve resultantes especificadas de descrição pelo KEGG, porém, pelo fato do composto ser de natureza

policetídeo, condiz com rota desta classe estimada pelo programa. Isto é, a partir de moléculas como metilmalonil-CoA, propanoil-CoA e cetil-CoA advinda da via primária do metabolismo, são rearranjadas por meio blocos enzimáticos multimodulares denominados sintases de policetídeos (PKS) que promovem condensação das unidades de acetila e malonila (similar a biossíntese de ácidos graxos). Algumas das enzimas modificadoras atuantes na síntese de policetídeos são a cetorreductase (KR), responsável pela redução da carbonila ao álcool, a desidratase (DH), que elimina água levando a formação da olefina e, a enoila redutase (ER), que converte a olefina na cadeia saturada.

Figura 2: Via principal da biossíntese dos terpenos. Descrição: 2.3.1.9 (C-acetiltransferase); 2.3.3.10 (hidroximetilglutaril-CoA sintase); 1.1.1.34 (hidroximetilglutaril-CoA redutase); 2.7.4.2 (fosfomevalonato quinase); 4.1.1.33 (difosfomevalonato descarboxilase); 2.5.1.10, 2.5.1.29 (geranilgeranil difosfato sintase); e 2.5.1.82 (hexaprenil difosfato sintase). A linha destacada em vermelho retrata o caminho chave de reações e moléculas importantes para síntese de metabólitos secundários (destaque para Policetídeos e Terpenóides).



Fonte: Output KEGG, 2025.

A esqualestatina, também conhecida como ácido zaragózico, família a qual pertence, são compostos produzidos por alguns fungos filamentosos. Os primeiros trabalhos sobre esta substância foram em 1993, com isolados de *Sporormiella intermedia*, *Leptodontium elatius* e *Amauroascus niger*. Quimicamente, o ácido Zaragózico é um

ácido carboxílico, no qual suas cadeias laterais podem variar em 1-álquil e 6-acil (Bergstrom *et al.* 1995; Dufresne *et al.*, 1993).

Alguns estudos e revisões relatam que este composto possui atividade contra a enzima fitoeno sintase em vegetais, portanto, inibem a síntese de carotenoide (Kamdem e Boyom, 2023; Neudert *et al.*, 1998; Baxter *et al.*, 1992). Em outros organismos, esta substância atua como inibidor da enzima esqualeno sintase em mamíferos, assim, impede a síntese de colesterol (Kamdem e Boyom, 2023; Bergstrom *et al.*, 1995) ou podem apresentar efeitos anti Tripanossomatídeos (Kamdem e Boyom, 2023; Silva, 2012).

Nessa perspectiva, a potencial produção de AZ por *T. mesenterica* pode ser direcionada para aplicações farmacológicas. Um estudo de Silva (2012) abordou a possibilidade de desenvolvimento de drogas antimaláricos a partir da esqualestatina. A autora não deixa claro a fonte da extração do composto, porém, seu trabalho revelou o efeito antiparasitário moderado contra *Plasmodium falciparum* geneticamente modificado, a partir de experimentos *in vitro* do microrganismo, visto que foi observado a inibição do desenvolvimento e crescimento do protozoário, bem como alcançou resultados expressivos associando o bioativo com outras substâncias como nerolidol e com risedronato, nos qual ambas as concentrações observou cerca de 50% de inibição, demonstrando interação sinérgicas entre os compostos. Ademais, neste mesmo cenário, Gabriel *et al.* (2015) observaram a redução da biossíntese de fitoeno (PTY) e morte dos *P. falciparum* durante o ciclo intraeritrocítico usando o bioativo esqualestatina e apontando, portanto, que a PTY é uma enzima chave para a biossíntese de carotenoides do parasita que é fundamental para o crescimento intraeritrocítico.

Outra possível utilidade deste bioativo, é em uso medicamentoso para tratamento da hipercolesterolemia em seres humanos. Bergstrom *et al.* (1995), isolou as esqualenos sintases de fígado de camundongos e, a partir das aplicações *in vitro* de AZ foi notado redução da atividade enzimática. O mecanismo avaliado consistiu na inibição da esqualeno sintase pelo AZ que é competitiva em relação ao F-PP (pirofosfato), sendo uma das justificativas associada a similaridade estrutural entre o AZ e o F-PP (ambos têm um núcleo central altamente ácido com duas longas caudas hidrofóbicas anexadas) o qual direcionou à tese de que os ZAs inibem a esqualeno sintase imitando efetivamente a ligação do F-PP à enzima.

O AC é um composto triterpeno produzido por alguns fungos, no qual foi isolada de *C. truncatus* pela primeira vez em 1998, porém podem apresentar variações conforme o organismo produtor (Jayasuriya *et al.*, 1998).

Das poucas investigações acerca do ácido clavárico, os estudos o associam como uma substância antitumoral e anti-inflamatório. O experimento de Lingham *et al.* (1998), por meio de triagem aleatória de extratos de produtos naturais e usando-as em ensaio bioquímico de alto rendimento em células cancerígenas de camundongos, descobriu um composto combatente de enzimas mutantes em células tumorais, o AC. Este bioativo foi o único inibidor específico das proteínas RAS ou farnesil-proteína transferase (um catalisador essencial para oncogenes) que está ativo na maior parte dos cânceres humanos. O AC demonstrou ser competitivo nas atividades das proteínas oncogênicas, no qual interferiu, portanto, no desenvolvimento das células mutantes dos mamíferos.

Já Yazdani *et al.* (2022), através de análises bioquímicas e comparação molecular refinadas, demonstrou em teste *in vitro* de células cancerígenas de cólon humano ações moderadas de citotoxicidade de triterpenos fúngicos, trazendo a abordagem que alguns triterpenos fúngicos são potenciais agentes citotóxicos e quimiossensibilizadores para superar a resistência a múltiplas drogas por parte linhagens de células cancerígenas. Posteriormente, o AC foi apresentado com efeito anti-inflamatório em ensaios do composto em placas contendo enzimas ciclooxigenase (COX- 1 e COX-2) e outras contendo lipoxigenase (5-LOX e 15-LOX), cujas enzimas desempenham papel fundamental na inflamação, na percepção da dor, como mediadores pró-inflamatórios, sendo importante na resposta inflamatória a lesões e propagação da inflamação. Os resultados evidenciaram ação anti-inflamatória moderada do AC sob as enzimas das células de adenocarcinoma de cólon humano, principalmente, em COX-2.

Conclusão

Com base na sequência genômica é possível realizar bioprospecção de recursos genéticos, bioativos de interesse em organismos por meio de ferramentas de bioinformática. Tais artifícios são fundamentais em análises iniciais, sobretudo, em genomas de espécies recém-descobertas.

É evidente que a mineração genômica de espécie por meio *in silico* de metabólitos secundários é vantajosa no gerenciamento do tempo de análise, visto que é possível alcançar resultados favoráveis com base em ferramentas de predição quando requer respostas ou soluções em curto período de tempo ou em tempo imediato exigido.

Neste trabalho foi possível a detecção por ferramentas de bioinformática de grupos de genes envolvidos na síntese dos seguintes metabólitos secundários do fungo *T. mesenterica*: ácido clavárico e ácido zaragózico. O presente estudo aponta que

provavelmente a espécie *T. mesenterica* pode ser produtora desses importantes metabólitos para a biotecnologia e sugere que futuras pesquisas *in vitro* podem ser realizadas com o fungo para induzir a produção dos compostos.

Referências

BAXTER, A. *et al.* Squalastatin 1, a potent inhibitor of squalene synthase, which lowers serum cholesterol *in vivo*. **Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 17, p.11705-11708, 1992.

BERGSTROM, J. D. *et al.* Discovery, biosynthesis, and mechanism of action of the zaragozic acids: potent inhibitors of squalene synthase. **Annual review of microbiology**, v. 49, n. 1, p. 607-639, 1995.

BLIN, K. *et al.* antiSMASH 8.0: extended gene cluster detection capabilities and analyses of chemistry, enzymology, and regulation. **Nucleic acids research**, p. gkaf334, 2025.

BLIN, K. *et al.* antiSMASH 6.0: improving cluster detection and comparison capabilities **Nucleic Acids Research** (2021) doi: 10.1093/nar/gkab335.

DE CARVALHO, A. M. **O impacto da tecnologia no mercado de trabalho e as mudanças no ambiente de produção**. Revista Evidência, v. 6, 2024.

DUFRESNE C. *et al.* Zaragozic acids D and D2: potente inhibitors of squalene synthase and of Ras farnesyl-protein transferase. **J. Nat. Prod.** 1993, 56 (11): 1923–9. doi:10.1021/np50101a009.

EL-GEBALI, S. *et al.* The Pfam protein families database in 2019. **Nucleic Acids Research**, v.47, n. D1, p. D427 D432, 2019.

JAYASURIYA, H. *et al.* Clavaric Acid: A Triterpenoid Inhibitor of Farnesyl- Protein Transferase from *Clavariadelphus t runcatus*. **Journal of natural products**, v. 61, n. 12, p. 1568-1570, 1998.

KAMDEM, B. P.; BOYOM, F. F. Inhibitors of Farnesyl Diphosphate Synthase and Squalene Synthase: Potential Source for Anti-Trypanosomatidae Drug Discovery. **Drugs and Drug Candidates**, v. 2, n. 3, p. 624-652, 2023.

KANEHISA, M.; SATO, Y. KEGG Mapper for inferring cellular functions from protein sequences. **Protein Science**. 2020; 29: 28–35. <https://doi.org/10.1002/pro.3711>.

KAUTSAR, S. A. *et al.* MIBiG 2.0: A repository for biosynthetic gene clusters of known function. **Nucleic Acids Research**, v. 48, n. D1, p. D454 D458, 2020.

KIM, S. *et al.* PubChem 2023 update. **Nucleic acids research**, v. 51, n. D1, p. D1373-D1380, 2023.

LINGHAM, R. B. *et al.* Clavarinic acid and steroidal analogues as Ras-and FPP- directed inhibitors of human farnesyl-protein transferase. **Journal of medicinal chemistry**, v. 41, n. 23, p. 4492-4501, 1998.

MATOS, D. F. *et al.* BIOINFORMÁTICA APLICADA ÀS CIÊNCIAS ÔMICAS: UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. TECNOLOGIA E INOVAÇÃO NA AGRICULTURA: **APLICAÇÃO, PRODUTIVIDADE E SUSTENTABILIDADE EM PESQUISA**, v. 1, p. 23-43, 2023.

NEUDERT, U.; MARTÍNEZ-FÉREZ, I. M.; FRASER, P. D; SANDMANN, G. Expression of an active phytoene synthase from *Erwinia uredovora* and biochemical properties of the enzyme. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism**, v. 1392, n. 1, p. 51-58, 1998.

PEREIRA, T. T. S. **Bioinformática**. Editora Senac São Paulo, 2024.

RANGWALA, S. H. *et al.* Accessing NCBI data using the NCBI sequence viewer and genome data viewer (GDV). **Genome research**, v. 31, n. 1, p. 159-169, 2021.

SHELDRAKE, M. **Trama da vida: como os fungos constroem o mundo**. Fósforo, 2021.

SILVA, M. F. **Estudos in vitro de potenciais antimaláricos nos estágios intraeritrocítico de Plasmodium falciparum**. 2012. Dissertação (Mestrado em Biologia da Relação Patógeno-Hospedeiro) - Instituto de Ciências Biomédicas, University of São Paulo, São Paulo, 2012. doi:10.11606/D.42.2012.tde-23042013-122652. Acesso em: 2024-09-16.

YAZDANI, M. *et al.* Triterpenes from *Pholiota populnea* as cytotoxic agents and chemosensitizers to overcome multidrug resistance of cancer cells. **Journal of natural products**, v. 85, n. 4, p. 910-916, 2022.

CAPÍTULO 2

PROSPECÇÃO SISTEMÁTICA E APLICADA DA HERANÇA GENÉTICA DA MIOPIA UTILIZANDO FERRAMENTAS DE BIOINFORMÁTICA.

SYSTEMATIC AND APPLIED PROSPECTING OF THE GENETIC INHERITANCE OF MYOPIA USING BIOINFORMATICS TOOLS.

DOI: <https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.02>

Submetido em: 05/01/2026

Revisado em: 20/01/2026

Publicado em: 03/02/2026

Amanda Geovana Pereira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Carliane Rebeca Coelho da Silva

Pós-doutorado em Biotecnologia, Universidade Federal Rural de Pernambuco,

Recife-PE

<https://orcid.org/0000-0002-9462-5823>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<https://orcid.org/0000-0003-3438-0446>

Resumo

A miopia é o distúrbio visual mais comum em todo o mundo. Essa acuidade ocorre devido à focalização da imagem antes desta chegar à retina. Este trabalho objetiva analisar genes envolvidos na progressão da miopia com ferramentas de bioinformática, realizar estudos comparativos, e construir primers para estudos futuros. Foi realizada uma metodologia com características qualitativas e quantitativas, utilizando técnicas de padronização, selecionando, segundo os bancos de dados, os artigos mais representativos acerca do tema, após isso, os primers foram confrontados com programas de análises, na tentativa de confirmar a especificidade do gene RASGRF1 com a progressão da doença. Conforme a pesquisa do NCBI, 22 genes foram descritos influenciadores da miopia hereditária, já o consórcio internacional de erro refrativo identificou 119 fatores genéticos para a miopia. Em contrapartida, o gene utilizado para construção de primers, o RASGRF1, não foi descrito em nenhum desses bancos. Porém, foi descrito na literatura como um estudo novo influenciador da miopia. Nesse contexto, cinco séries de primers apresentaram ser insatisfatórias, mas, outras cinco séries apresentaram fatores satisfatórios, o que indicou uma alta similaridade entre o gene e os indivíduos comparados. Além disso, foi realizado um apanhado

BIOINFORMÁTICA UMA CIÊNCIA SEM FRONTEIRAS, 1ª Edição. EDITORA SCIENCE – 2026.

geral de genes potencialmente influenciadores da miopia, como o RASGRF1, APLP2, LEPREL1, LAMA2, CPSF1, GJD2, ZIC2 entre outros. Conclui-se, então que foram sistematizados vários genes potencialmente envolvidos nesse acometimento e além disso, cinco séries de primers foram satisfatórias com os resultados para o gene RASGRF1, os quais, servirão de base para a estruturação real dos possíveis testes in vitro futuros.

Palavras-chave: Distúrbio; primers; gene

Abstract

Myopia is the most common visual disorder in the world. This concern is due to the focus of the image before access to the retina. This work aims to analyze genes in the progress of myopia with bioinformatics tools, perform comparative studies, and build primers for future studies. Are presented a methodology with qualitative and quantitative characteristics, using standardization techniques, after databases, the most representative articles on the subject, after which the primers were confronted with the analysis programs in an attempt to confirm a specificity of the RASGRF1 gene with progression of the disease. According to a NCBI survey, 22 genes were inherited from hereditary myopia. But the international consortium of refractive error identified 119 genetic factors for myopia. In contrast, the gene used to construct primers, RASGRF1, was not described in any of these banks. However, it was in the literature as a new study that influenced myopia. This context, five series of primers, is unsatisfactory, but, other five, the module of satisfactors, which indicated a similarity between the gene and the compared. In addition, a general set of myopia influencing genes, such as RASGRF1, APLP2, LEPREL1, LAMA2, CPSF1, GJD2, ZIC2, and others were performed. It is concluded that these were systematized several more effective genes in this process and in addition, the five series of primers were satisfactory with the results of the RASGRF1 gene, which will serve as a basis for a real structuring of the possible future tests in vitro.

Keywords: Disturb; primers; gene.

Introdução

A miopia é o distúrbio visual mais comum em todo o mundo. Essa problemática visual ocorre devido à focalização da imagem antes desta chegar à retina, a qual vai converter o estímulo luminoso em estímulo nervoso e endereçá-lo ao cérebro, para que as imagens sejam interpretadas. Por esta razão, uma pessoa míope visualiza os objetos mais distantes como se estivessem desfocados, e os objetos mais próximos, com nitidez.

Dessa forma, a miopia pode ser classificada como axial, que é causada pelo alongamento do globo ocular; não sindrômica, se essa ocorrer sem fatores externos, e miopia sindrômica, caso seja associada ao sinal de outra doença ocular ou sistêmica. Além disso, um pequeno número de pessoas desenvolve a miopia degenerativa, sendo uma importante causa de cegueira nos países desenvolvidos.

A incidência de miopia está aumentando significativamente. “Quase 80% dos indivíduos em algumas populações sofrem com esse problema comprometedor da visão” (BENAVENTE-PEREZ et al., 2016). Segundo (ZHANG, 2015), embora existam numerosos métodos de melhorar a visão turva associada com miopia, inclusive usando lentes corretivas ou refrativa e cirurgia, possíveis intervenções para a patogênese da miopia foram intensamente estudadas.

Tendo isso em vista, pesquisas afirmam que a miopia mais frequente ocorre e se desenvolve durante a idade escolar em muitas áreas do mundo, como nos Estados Unidos, Singapura, Austrália e Taiwan. Ademais, é importante salientar que outras anomalias oculares, assim como a miopia, têm o caráter genômico envolvido como a coloração dos olhos, a heterocromia, o retinoblastoma, o glaucoma, a síndrome de Marfan, entre tantos outros.

Só na década de 60 começou-se a pensar sobre os determinantes hereditários da miopia, elucidando a interação entre fatores genéticos e ambientais. Os indícios das bases genéticas hereditárias estão correlacionados com a patologia, acarretando problemas no aprendizado do indivíduo mais jovem e, conseqüentemente, afetando a qualidade de vida destes. Por outro lado, pessoas com idade mais avançada também são acometidas pela miopia e afetadas por fatores ambientais, comprometendo suas tarefas e impondo restrições para o desenvolvimento de atividades físicas. Isto gera os problemas psicossociais potenciais dessa patologia, como exemplo disso, a depressão.

A genética tem grande influência sobre a miopia, e embora básica, é uma ciência de entendimento complexo e aplicado. Na prática, atualmente, em todas as áreas da vida contemporânea, existe a engenharia genética enredada, e não é diferente com a miopia, que tem caráter hereditário e associação genômica ampla. Essa associação estuda os genes que estão envolvidos nos diversos tipos de miopia e seus caminhos específicos, dentre eles, estão os genes que se submetem ao transporte de íon, ao regulamento do potencial da membrana e a atividade de canal, os que são responsáveis pelo regulamento do oxigênio nos olhos entre tantos outros.

Assim sendo, estudos apontam que crianças com os pais míopes são mais prováveis de herdar a doença em comparação a aqueles com pais não míopes. Porém, (GOLDSCHMIDT, 2014) explica que ter dois pais míopes, geralmente representa um maior risco do que ter apenas um, porém, embora essas correlações sejam consistentes, com base na genética da miopia, elas não a estabelecem, pois, além dos erros refrativos entre pais e filhos e os valores da hereditariedade, também existem aspectos ambientais envolvidos, e que também contribuem para o desenvolvimento da miopia, como sua influência na educação.

Por conseguinte, este trabalho pauta-se na responsabilidade de aprofundar e organizar os conhecimentos sobre a miopia, uma vez que o tema é bastante complexo e muitos podem ser os genes envolvidos e acima de tudo, como eles podem atuar no acometimento e evolução da doença que atinge muitas pessoas no Brasil e no mundo. O objetivo geral do trabalho foi analisar sistematicamente os genes envolvidos nas vias de progressão da miopia utilizando ferramentas de bioinformática. Dessa forma, a pesquisa é justificada pelo interesse geral sobre esta acuidade visual e expectativa pela possibilidade da melhoria da qualidade de vida dos

BIOINFORMÁTICA UMA CIÊNCIA SEM FRONTEIRAS, 1ª Edição. EDITORA SCIENCE – 2026.

indivíduos, utilizando as ferramentas e informações necessárias acerca do problema. O estudo é relevante para a ciência por possibilitar a compilação de dados a respeito das influências hereditárias sobre a miopia, uma vez que é generalista e disperso o conhecimento sobre os genes envolvidos e sua forma de atuar no desenvolvimento da doença. Desse modo, é possível ter uma visão mais global a respeito do tema possibilitando um maior conhecimento para a possível realização de tratamentos mais efetivos atenuando a progressão e grau do problema.

Metodologia

- **Local e Equipe de Estudo**

O trabalho foi realizado nas dependências do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande com o grupo de pesquisa BASE (Biotecnologia Aplicada a Saúde e Educação). O grupo de pesquisa e a Universidade ofereceram toda a infraestrutura computacional e de rede necessária para a realização do trabalho.

- **Metodologia Geral**

Trata-se de um estudo exploratório com potencial tecnológico com características qualitativas e quantitativas como ferramenta subsidiária de informações essenciais para atingir os objetivos propostos. Foram utilizadas técnicas padronizadas de coleta de dados utilizando como base os bancos de dados de informações genéticas.

Nesses bancos foram identificados artigos tratando a respeito do tema, bem como os conteúdos sobre aconselhamento genético sempre visando o tema proposto. Na base de dados mais sólida consultada até o momento foram catalogados 2.071 artigos versando sobre o referido tema utilizando o termo “hereditary myopia”, destes foram selecionados os artigos mais recentes e representativos da influência genética sobre o tema.

- **Análises das Sequências Envolvidas com a Miopia**

Foi construída uma base de dados composta por centenas de seqüências dos genes identificados para miopia provenientes dos Bancos de Dados GenBank (NCBI – National Center for Biotechnology Information) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) e das vias bioquímicas (KEGG – Kyoto Enciclopedia of Genes and Genomes) (<http://www.genome.jp/kegg/>).

Após alinhadas pelo programa Clustal-Omega (CHOJNACKI et al., 2017) (<https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>) elas foram visualizadas pelo programa BioEdit v7.0.4 (Tom Hall, Ibis Therapeutics, Carlsbad, CA, USA) (HALL, 1999) (<http://www.mbio.ncsu.edu/BioEdit/bioedit.html>) ou pelo programa MUSCLE

(Multiple Sequence Comparison by Log-Expectation), MUSCLE é utilizado para alcançar melhor precisão média e melhor velocidade do que o ClustalW2 ou T-Coffee, dependendo das opções escolhidas (<https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/muscle/>).

As seqüências foram submetidas aos programas para a construção dos primers do NCBI (Primer 3 - Pick Primers) (<http://primer3.ut.ee/>) (YE et al., 2012). Os pares de oligonucleotídeos gerados foram confrontados novamente com os bancos de dados e com programas de análises como o Oligo Analysis Tool para confirmação da especificidade dos mesmos para os genes de interesse na progressão da miopia com a finalidade de estudos futuros, tudo isto para escolher os que melhor se adequariam aos pretensos testes *in vitro*.

- **Viabilidade**

Este trabalho está em acordo com a Lei Nº 13.123, de 20 de maio de 2015 que define “patrimônio genético” como “informação de origem genética de espécies vegetais, animais, microbianas ou espécies de outra natureza, incluindo substâncias oriundas do metabolismo destes seres vivos” e “conhecimento tradicional associado” como “informação ou prática de população indígena, comunidade tradicional ou agricultor tradicional sobre as propriedades ou usos diretos ou indiretos associada ao patrimônio genético”. Este trabalho segue as normas do CGEN - Conselho de Gestão do Patrimônio Genético.

Desenvolvimento

- **Resultados E Discussões Finais**

Com as consultas aos bancos de dados de seqüências genômicas e de conhecimento associado ao componente genético da miopia, foram constatados um total de 22 genes descritos como influenciadores da miopia hereditária potencialmente relevantes para este acometimento. A Tabela 1 mostra todos os genes descritos como envolvidos no acometimento de algum grau de miopia em humanos e seus respectivos, símbolos, substantivos, descrição de função, localização genômica, cromossomo, orientação e éxons.

É possível notar, apenas analisando a tabela, que existe uma multilocalidade bastante ampla na distribuição gênica potencialmente influenciadora da miopia onde os genes estão distribuídos nos cromossomos 1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21 e X. Estes genes demonstram o grau de dificuldade em entender e identificar certos tipos de miopia, bem como seu componente genético associado, visto que existe uma gama bastante grande de possibilidades e isso só poderá ser elucidado com o aumento dos estudos a respeito do tema. Singh e Tyagi (2018) realizaram uma análise multivariada dos genes e da genética envolvida

BIOINFORMÁTICA UMA CIÊNCIA SEM FRONTEIRAS, 1ª Edição. EDITORA SCIENCE – 2026.

com as doenças oculares utilizando uma metodologia genômica aplicada. Eles identificaram componentes genéticos associados aos mais diversos tipos de desordens oculares ligadas ou não a idade, os seus resultados podem ser vistos na Tabela 2, onde um total de 91 genes foram descritos como influenciadores dos acometimentos oculares em diversos graus.

O consórcio internacional de erro refrativo e miopia (CREAM) publicou recentemente o maior estudo genético mundial de miopia, que identificou 119 fatores genéticos para a miopia. Segundo a pesquisa, isso quadruplicou o número de fatores de riscos genéticos conhecidos que desempenham um papel em todos os tipos de células da retina, contudo a quantidade de genes e de cromossomos envolvidos descritos vem crescendo diariamente. A maioria deles está envolvida no processamento de luz, pigmentação da retina e desenvolvimento ocular. Isso tudo pode apoiar a suposição de que a luz insuficiente é um importante fator no desenvolvimento da miopia (FLITCROFT et al., 2018).

Com base nos argumentos citados, foi visto que a miopia é a patologia da visão mais comum e quando está em uma dioptria (grau) baixa, dificulta ainda mais a percepção do problema. Sendo assim, a miopia classifica-se de três formas: a baixa, a moderada e a alta. Todas podem sofrer influências genéticas e ambientais que devem ser avaliadas para analisar a condição gene-específica relacionada aos três estágios da doença. Com base nos dados acima e em tantos outros disponíveis nos bancos de dados, foi constatado que o gene RasGRF1 está fortemente ligado ao desenvolvimento molecular da alta miopia, apesar deste gene não estar descrito nas tabelas de Singh e do NCBI. O MedGen, banco de dados médicos do NCBI, ainda reporta 6 variantes clínicas responsáveis pelo desenvolvimento ocular anormal, além de outros acometimentos ao indivíduo: A Síndrome de Stickler Tipo I e mais duas variantes dela a Síndrome de Stickler Tipo I Ocular não Síndrômica e a Síndrome de Stickler Pura; Síndrome de Marshall; Glaucoma de Ângulo Aberto Primário Juvenil Série I; e por fim A Síndrome Monossômica Parcial do Cromossomo 5 (Cri-du-Chat). O banco de dados OMIM (Online Mendelian Inheritance in Human) ainda revela 70 acometimentos humanos influenciadores da miopia conforme Tabela 3.

Não existe uma única causa para a miopia, podendo a etiologia ser genética ou ambiental. Três fatores são importantes para o seu desenvolvimento, o primeiro é a relação entre o esforço visual para perto e uma fraca acomodação, o segundo está associado a predisposição hereditária e o terceiro fator é a relação entre a pressão intra-ocular e debilidade escleral. Dessa forma, existe maior influência dos dois primeiros fatores, em graus diferentes, no período inicial da miopia, enquanto o terceiro fator é mais frequente nos graus mais avançados, causando sua progressão.

Em relação ao primeiro fator, o esforço visual resultante do trabalho para perto, somado à influência de distúrbios refrativos acarreta uma desfocalização óptica, durante o período de crescimento do globo, fazendo com que o eixo ântero-posterior se tornasse mais longo. Esse tipo de miopia não costuma ultrapassar 3 graus. Quanto ao segundo fator, de predisposição hereditária, estudos mostram que a herança pode ser autossômica dominante, recessiva e poligênica. Na miopia autossômica dominante este acometimento se desenvolve tardiamente na infância e usualmente não atinge altos graus. Já na miopia autossômica recessiva é característica de comunidades com alta frequência de consanguinidade, mas também está relacionada a alguns casos esporádicos. Analisando estudos, estabeleceram que o desenvolvimento da miopia segue um modelo poligênico e multifatorial.

Na miopia patológica existe sempre uma história familiar, havendo evidências de ser decorrente de herança autossômica recessiva. No terceiro fator, a debilidade da esclera pode estar relacionada a fibrilogênese defeituosa, a qual pode ser congênita ou resultante de doenças sistêmicas. Assim, existe uma resposta inadequada ao crescimento do globo e subsequente alongamento, mesmo com a pressão intra-ocular normal. O alongamento se localiza principalmente na porção posterior do globo, produzindo alterações adversas da coróide e retina.

Tabela 1. Genes potencialmente envolvidos em algum grau do acometimento hereditário da miopia e suas características.

Organismo	Símbolo	Substantivos	Descrição do Gene	Mapa de Localização	Cromossomo	Orientação da Fita de DNA	Contagem de Éxons
Homo sapiens	BMP2	BDA2A, SSFSC, BMP2	bone morphogenetic protein 2	20p12.3	20	plus	3
Homo sapiens	CFH	AHUS1, AMBP1, ARMD4, ARMS1L3, FH, FHL1, HF, HF1, HF2, HUS, CFH	complement factor H	1q31.3	1	plus	25
Homo sapiens	COL11A2	DFNA13, DFNB53, FBCG2, HKE5, OSMEDA, OSMEDB, PARP, STL3	collagen type XI alpha 2 chain	6p21.32	6	minus	70
Homo sapiens	COL1A1	EDSARTH1, EDSC, OI1, OI2, OI3, OI4	collagen type I alpha 1 chain	17q21.33	17	minus	51
Homo sapiens	CRYAA	CRYA1, CTRCT9, HSPB4	crystallin alpha A	21q22.3	21	plus	4
Homo sapiens	FHIT	AP3Aase, FRA3B	fragile histidine triad	3p14.2	3	minus	20
Homo sapiens	GATA4	ASD2, TACHD, TOF, VSD1	GATA binding protein 4	8p23.1	8	plus	11
Homo sapiens	HGF	DFNB39, F-TCFB, HPTA, SF, HGF	hepatocyte growth factor	7q21.11	7	minus	20
Homo sapiens	IGF1	IGF, IGF-I, IGFI, MGF	insulin like growth factor 1	12q23.2	12	minus	7
Homo sapiens	MET	AUTS9, DFNB97, HGFR, RCCP2, c-Met	MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase	7q31.2	7	plus	24
Homo sapiens	MMP1	CLG, CLGN	matrix metalloproteinase 1	11q22.2	11	minus	10
Homo sapiens	MMP9	CLG4B, GELB, MANDP2, MMP-9	matrix metalloproteinase 9	20q13.12	20	plus	13
Homo sapiens	MYOC	GLC1A, GPOA, JOAG, JOAG1, TIGR	myocilin	1q24.3	1	minus	3
Homo sapiens	OPA1	BERHS, MGM1, MTDPS14, NPG, NTG, largeG	OPA1 mitochondrial dynamin like GTPase	3q29	3	plus	32
Homo sapiens	PAX6	AN, AN2, ASGD5, D11S812E, FVH1, MGDA, WAGR	paired box 6	11p13	11	minus	17
Homo sapiens	PROM1	AC133, CD133, CORD12, MCDR2, MSTP061, PROML1, RP41, STGD4	prominin 1	4p15.32	4	minus	35
Homo sapiens	RPGR	COD1, CORDX1, CRD, PCDX, RP15, RP3, XLRP3, orf15	retinitis pigmentosa GTPase regulator	Xp11.4	X	minus	19
Homo sapiens	TGFB1	CED, DPD1, IBDIMDE, LAP, TGFB, TGFbeta	transforming growth factor beta 1	19q13.2	19	minus	7
Homo sapiens	TIMP2	CSC-21K, DDC8	TIMP metalloproteinase inhibitor 2	17q25.3	17	minus	5

Homo sapiens	TJP2	C9DUPq21.11, DFNA51, DUP9q21.11, PFIC4, X104, ZO2	tight junction protein 2	9q21.11	9	plus	30
Homo sapiens	TTR	ATTR, CTS, CTS1, HEL111, HsT2651, PALB, TBPA	transthyretin	18q12.1	18	plus	4
Homo sapiens	VDR	NR1H1, PPP1R163	vitamin D receptor	12q13.11	12	minus	12

Fonte: NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>)

Tabela 2. Genes / variantes genéticas ligadas a doenças / perturbações oculares humanas comuns.

No	Disease	Gene/variant	Age of disease or disorder onset (a)
1	AMD	NOS2A, CFH, CF, C2, C3, CFB, HTRA1/LOC, MMP-9, TIMP-3, SLC16A8, etc.	Old
2	Cataract	GEMIN4, CYP51A1, RIC1, TAPT1, TAF1A, WDR87, APE1, MIP, Cx50/GJA3 & 8, CRYAA, CRYBB2, PRX, POLR3B, XRCC1, ZNF350, EPHA2, etc.	Old
3	Glaucoma	CALM2, MPP-7, Optineurin, LOX1, CYP1B1, CAV1/2, MYOC, PITX2, FOXC1, PAX6, CYP1B1, LTBP2, etc.	Over 40 except congenital form that can affect an infant
4	Inherited optic neuropathies	Complex I or ND genes, OPA1, RPE65, etc.	Young males
5	Marfan syndrome	FBN1, TGFB2, MTHFR, MTR, MTRR, etc.	Born with disorder but may not be diagnosed until later in life
6	Myopia	HGF, C-MET, UMODL1, MMP-1/2, PAX6, CBS, MTHFR, IGF-1, UHRF1BP1L, PTPRR, PPFIA2, P4HA2, etc.	Typically progresses until about age 20
7	Polypoidal choroidal vasculopathies	C2, C3, CFH, SERPING1, PEDF, ARMS2-HTRA1, FGD6, ABCG1, LOC387715, CETP, etc.	Between ages 50 and 65
8	Retinitis pigmentosa	RPGR, PRPF3, HK1, AGBL5, etc.	Between 10 and 30
9	Stargardt's disease	ABC1, ABCA4, CRB1, etc.	Signs may appear in early childhood to middle age
10	Uveal melanoma	PTEN, BAP1, GNAQ, GNA11, DDEF1, SF3B1, EIF1AX, CDKN2A, p14ARF, HERC2/OCA2, etc.	50 to 80

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767668/table/ijo-11-01-117-t01/?report=objectonly>. (SINGH e TYAGI, 2018.)

Tabela 3. Heranças Mendelianas Humanas responsáveis pelo surgimento da miopia.

ACOMETIMENTOS HUMANOS	
1. SINUS NODE DISEASE AND MYOPIA	35. ARTHROGRYPOSIS, DISTAL, TYPE 9; DA9
2. MYOPIA 18, AUTOSOMAL RECESSIVE; MYP18	36. MICROCEPHALY WITH OR WITHOUT CHORIORETINOPATHY, LYMPHEDEMA, OR MENTAL RETARDATION; MCLMR
3. MYOPIA 1, X-LINKED; MYP1	37. EHLERS-DANLOS SYNDROME, CLASSIC TYPE, 1; EDSCL1
4. ACHROMATOPSIA 3; ACHM3	38. ALAGILLE SYNDROME 1; ALGS1
5. NIGHT BLINDNESS, CONGENITAL STATIONARY, TYPE 1A; CSNB1A	39. FERRITIN LIGHT CHAIN; FTL
6. DEAFNESS AND MYOPIA; DFNMYP	40. COLLAGEN, TYPE XI, ALPHA-1; COL11A1
7. OPHTHALMOPLÉGIA, FAMILIAL STATIC	41. SPASTIC ATAXIA 7, AUTOSOMAL DOMINANT; SPAX7
8. STICKLER SYNDROME, TYPE I; STL1	42. ALBINISM, OCULAR, TYPE I; OA1
9. HYPERFERRITINEMIA WITH OR WITHOUT CATARACT; HRFTC	43. TRANSFORMING GROWTH FACTOR, BETA-1; TGFB1
10. BEHR SYNDROME; BEHR3	44. ACHROMATOPSIA 2; ACHM2
11. COLLAGEN, TYPE II, ALPHA-1; COL2A1	45. KERATOCONUS 1; KTCN1
12. ALPORT SYNDROME 1, X-LINKED; ATS1	46. FORKHEAD BOX C2; FOXC2
13. MARSHALL SYNDROME; MRSHS	47. RETINITIS PIGMENTOSA; RP
14. GLAUCOMA, PRIMARY OPEN ANGLE; POAG	48. NEPHROTIC SYNDROME, TYPE 5, WITH OR WITHOUT OCULAR ABNORMALITIES; NPHS5
15. WAGNER VITREORETINOPATHY; WGVPR	49. CATARACT 21, MULTIPLE TYPES; CTRCT21
16. ECTOPIA LENTIS ET PUPILLAE	50. OTOSPONDYLOMEGAEPIPHYSEAL DYSPLASIA, AUTOSOMAL DOMINANT; OSMEDA
17. RETINITIS PIGMENTOSA 2; RP2	51. CORNEAL DYSTROPHY, AVELLINO TYPE; CDA
18. BRAIN SMALL VESSEL DISEASE WITH OR WITHOUT OCULAR ANOMALIES; BSVD	52. COLLAGEN, TYPE IX, ALPHA-3; COL9A3
19. MICROCORIA, CONGENITAL	53. ANTERIOR SEGMENT DYSGENESIS 1; ASGD1
20. STICKLER SYNDROME, TYPE II; STL2	54. COLLAGEN, TYPE XI, ALPHA-2; COL11A2
21. CUTIS LAXA, AUTOSOMAL RECESSIVE, TYPE IIA; ARCL2A	55. PAPHILORENAL SYNDROME; PAPRS
22. CATARACT 6, MULTIPLE TYPES; CTRCT6	56. POTOCKI-LUPSKI SYNDROME; PTL3
23. OCULODENTODIGITAL DYSPLASIA, AUTOSOMAL RECESSIVE	57. CALCIUM CHANNEL, VOLTAGE-DEPENDENT, ALPHA-1F SUBUNIT; CACNA1F
24. ZIMMERMANN-LABAND SYNDROME 1; ZLS1	58. SMITH-MAGENIS SYNDROME; SMS
25. HYPOMAGNESEMIA 3, RENAL; HOMG3	59. V-KI-RAS2 KIRSTEN RAT SARCOMA VIRAL ONCOGENE HOMOLOG; KRAS
26. GLAUCOMA 1, OPEN ANGLE, A; GLC1A	60. PAIRED BOX GENE 6; PAX6
27. HOMOCYSTINURIA DUE TO CYSTATHIONINE BETA-SYNTHASE DEFICIENCY	61. GAP JUNCTION PROTEIN, ALPHA-8; GJA8
28. ALPORT SYNDROME 2, AUTOSOMAL RECESSIVE; ATS2	62. CATARACT 1, MULTIPLE TYPES; CTRCT1
29. HYPEREKPLEXIA 2; HKPX2	63. SPASTIC PARAPLEGIA 9A, AUTOSOMAL DOMINANT; SPG9A
	64. EDICT SYNDROME; EDICT

30. COWDEN SYNDROME 1; CWS1	65. SCALP-EAR-NIPPLE SYNDROME; SENS
31. SHORT STATURE, OPTIC NERVE ATROPHY, AND PELGER-HUET ANOMALY; SOPH	66. POTOCKI-SHAFFER SYNDROME
32. PSEUDOXANTHOMA ELASTICUM, FORME FRUSTE	67. MEGALOCORNEA; MGC1
33. MENTAL RETARDATION, X-LINKED, SYNDROMIC, CLAES-JENSEN TYPE; MRXSCJ	68. LAMININ, BETA-2; LAMB2
34. EHLERS-DANLOS SYNDROME, DERMATOSPARAXIS TYPE; EDSDERMS h	69. ANTERIOR SEGMENT DYSGENESIS 3; ASGD3
	70. NEUROFIBROMIN 1; NF1

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>

O RasGRF1 foi um dos primeiros genes relatados nos primeiros estudos de associação genômica ampla para miopia, sendo altamente expresso em neurônios e retina, ele é crucial para as funções oculares e consolidação da memória visual. Um mecanismo proposto indicou que o gene RasGFR1 tem influência significativa na miopia. Uma sugestão é que esse gene codifica o fator-1 liberador de nucleotídeo guanina específico da proteína Ras, que é altamente expresso na retina e nos neurônios, e então ativa Ras (CHEN, 2015).

Os resultados de estudos associados a genômica ampla (GWAS) segundo (CHEN, 2015), para erros de refração em humanos, apontaram que diversos SNPs podem estar relacionados de modo direto à miopia, cerca de 66,4%. A composição do gene RasGRF1, também conhecido como (GNRP, GRF1, CDC25, GRF55, CDC25L, H-GRF55, PP13187 e ras-GRF1), foi identificada estruturalmente com 30 éxons situados na posição 15q25.1 centimorgans. A sua presença no cromossomo 15 aumenta a lista de cromossomos envolvidos com genes influenciadores da miopia enumerada anteriormente. Ademais, foi visto que sua atuação é maior no cérebro onde promove a troca de GDP/GTP nas GTPases da família Ras, relacionando-se com a transmissão sináptica das respostas dos fotorreceptores.

Além disso, foi visto que o RASGRF1 também é expresso em células β pancreáticas em que regula a massa de células β e em regiões cerebrais específicas, envolvendo o hipocampo e o hipotálamo, dessa forma, ativando RAS a homeostase da glicose e função neuronal. Ainda foi observado que, quando o RASGRF1 possui uma deficiência causa hipo-insulinemia em consequência da redução das células β (BORRÁS, 2011).

De acordo com (FERNÁNDEZ-MEDARDE, 2009), estudos mostraram que pesquisas realizadas tanto *in vitro* quanto *in vivo* em animais como, camundongos deficientes em RasGRF1 demonstraram déficits de aprendizado e memória, isto ocorre

quando este gene é nocauteado ou desligado. Estes estudos evidenciaram pela primeira vez a relevância funcional da sinalização Ras na fotorrecepção de mamíferos e garantiram uma análise mais aprofundada de camundongos nocauteados no gene RasGRF1 como modelos potenciais para analisar mecanismos moleculares subjacentes a doenças humanas influenciadas por fotorrecepção defeituosa.

Adicionalmente aos modelos animais estudados, estudos de intervenção em humanos têm mostrado que os inibidores muscarínicos previnem o desenvolvimento de miopia, e a diminuição do ácido retinóico coroidal, isto foi detectado em modelos animais de miopia. Sendo assim, entende-se que o RasGRF1 seja um forte gene associado com alta miopia (CHEN, 2015).

O RasGRF1 é um gene com 3350 nucleotídeos altamente conservado entre espécies de primatas, roedores, baleias, golfinhos, ungulados e vários mamíferos placentários, isto possibilita seu uso eficaz como gene indicador em organismos modelo para estudos comparativos e por homologia em humanos, onde estas sequências ultrapassam os 90% de similaridade com taxas de E-Value em 0.0, o que indica uma alta similaridade entre os indivíduos comparados conforme Figuras 1 e 2.

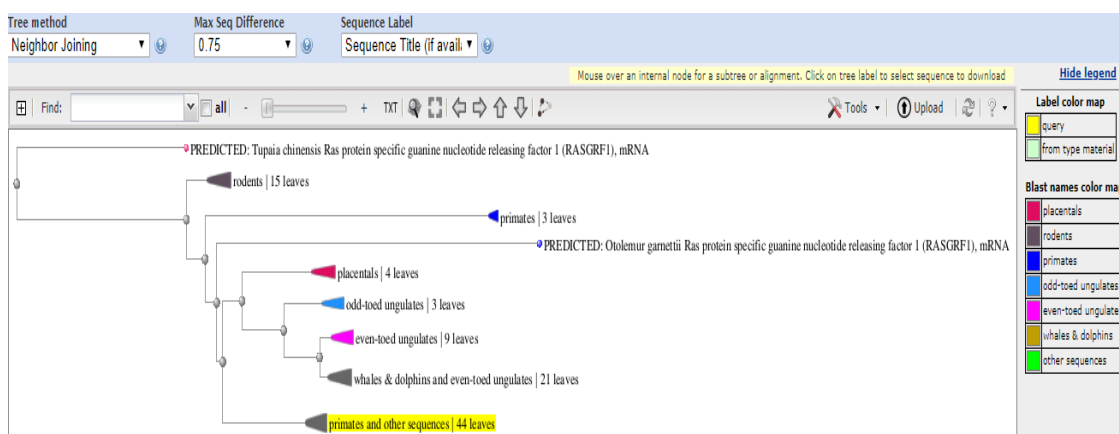
Figura 1: BLAST (Basic Local Alignment Searching Tool) do gene RasGRF1, onde é possível observar os valores dos Scores das sequências desse gene em comparação com humanos.

Sequences producing significant alignments:
 Select: All None Selected: 0

Description	Max score	Total score	Query cover	E value	Ident	Accession
<input type="checkbox"/> Homo sapiens RASGRF1 gene for RASGRF1	6556	6556	100%	0.0	100.00%	LS482415.1
<input type="checkbox"/> Human ORF6ome Gateway entry vector pENTR223-RASGRF1_complete sequence	6545	6545	99%	0.0	100.00%	LT741038.1
<input type="checkbox"/> Synthetic construct Homo sapiens clone ccsbBroadEn_11089 RASGRF1 gene, encodes complete protein	6545	6545	99%	0.0	100.00%	KJ901695.1
<input type="checkbox"/> Homo sapiens Ras protein-specific guanine nucleotide-releasing factor 1 mRNA (cDNA clone MGC:35460 IMAGE:5192914), complete cds	6545	6545	99%	0.0	100.00%	BC040275.1
<input type="checkbox"/> PREDICTED: Homo sapiens Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1 (RASGRF1), transcript variant X5, mRNA	6300	6300	96%	0.0	99.97%	XM_017022458.2
<input type="checkbox"/> Homo sapiens Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1 (RASGRF1), transcript variant 3, mRNA	6300	6300	96%	0.0	99.97%	NM_001145648.1
<input type="checkbox"/> Synthetic construct DNA clone, pF1KB9099, Homo sapiens RASGRF1 gene for Ras protein-specific, guanine nucleotide-releasing factor 1, complete cds, without stor	6300	6300	96%	0.0	99.97%	AB385192.1
<input type="checkbox"/> PREDICTED: Homo sapiens Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1 (RASGRF1), transcript variant X7, mRNA	6257	6257	96%	0.0	99.71%	XM_017022459.2
<input type="checkbox"/> PREDICTED: Homo sapiens Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1 (RASGRF1), transcript variant X4, mRNA	6257	6257	96%	0.0	99.71%	XM_017022457.2
<input type="checkbox"/> PREDICTED: Homo sapiens Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1 (RASGRF1), transcript variant X3, mRNA	6257	6257	96%	0.0	99.71%	XM_017022456.2
<input type="checkbox"/> PREDICTED: Pan paniscus Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1 (RASGRF1), transcript variant X4, mRNA	6255	6255	96%	0.0	99.74%	XM_003810718.3
<input type="checkbox"/> PREDICTED: Pan troglodytes Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1 (RASGRF1), transcript variant X4, mRNA	6239	6239	96%	0.0	99.65%	XM_001153395.4
<input type="checkbox"/> PREDICTED: Pan paniscus Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1 (RASGRF1), transcript variant X3, mRNA	6213	6213	96%	0.0	99.47%	XM_008963072.1
<input type="checkbox"/> PREDICTED: Pan troglodytes Ras protein specific, guanine nucleotide releasing factor 1 (RASGRF1), transcript variant X3, mRNA	6196	6196	96%	0.0	99.39%	XM_009429655.2
<input type="checkbox"/> PREDICTED: Gorilla gorilla gorilla Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1 (RASGRF1), transcript variant X4, mRNA	6183	6183	96%	0.0	99.36%	XM_019011186.1
<input type="checkbox"/> PREDICTED: Gorilla gorilla gorilla Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1 (RASGRF1), transcript variant X3, mRNA	6141	6141	96%	0.0	99.09%	XM_019011185.1
<input type="checkbox"/> PREDICTED: Pongo abelli Ras protein specific guanine nucleotide releasing factor 1 (RASGRF1), transcript variant X2, mRNA	6023	6023	96%	0.0	96.00%	XM_009429655.2

Fonte: NCBI-BLASTN

Figura 2: Utilizando o algoritmo Neighbor Joining foi possível construir uma árvore filogenética representando a similaridade entre as sequências gênicas das espécies para o gene RasGRF1

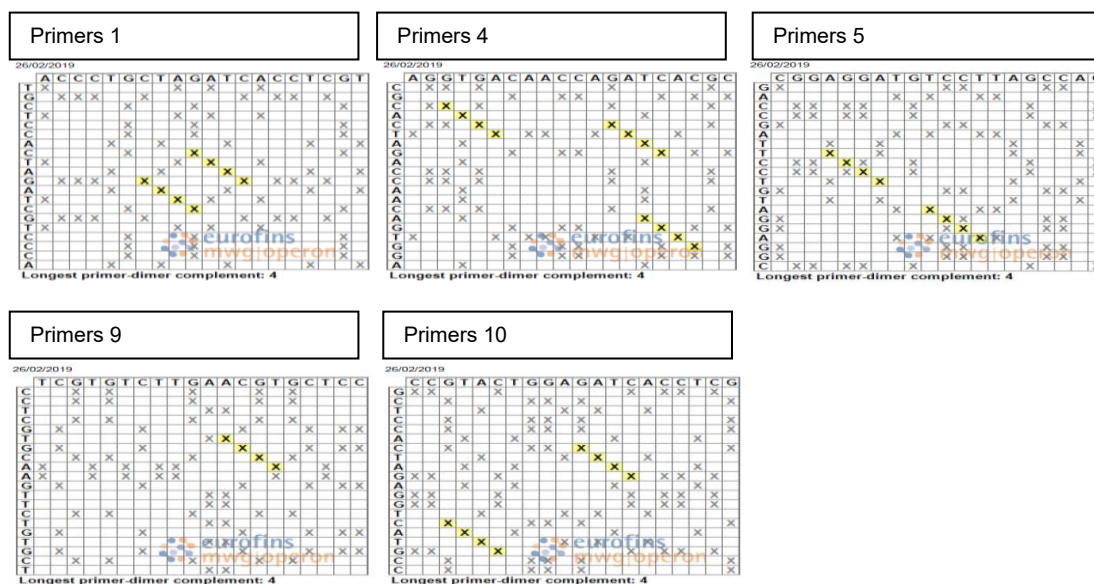


Fonte: NCBI-Phylogenetic Tree

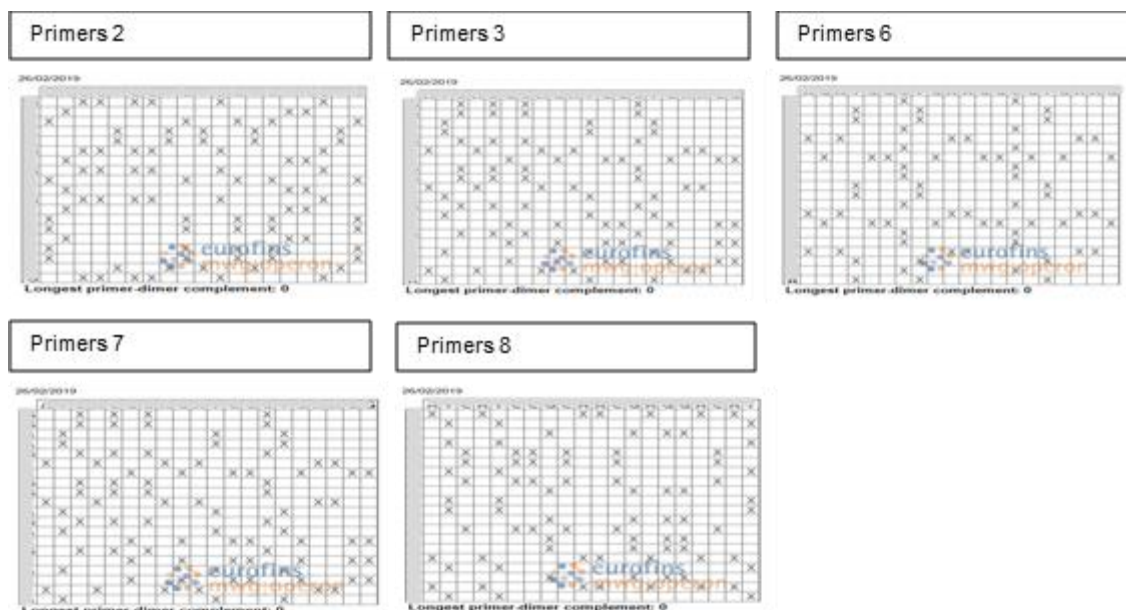
Tendo como base as Figuras 1 e 2, é possível a construção de primers universais que podem ser inicialmente utilizados em organismos modelo com maior facilidade, para depois extrapolar esses testes em humanos com o intuito de desvendar as diferenças genéticas existentes entre os genes de indivíduos acometidos ou não pela miopia, utilizando o gene RasGRF1 como modelo inicial. Os primers para o gene RasGRF1 foram construídos utilizando a ferramenta PickPrimers do NCBI com a ID de sequência LS482415.1, após esse passo, todos os primers foram confrontados com o programa Oligo Analysis Tool para verificação da validade das construções e sua eficácia *in silico* para possível posterior aplicação *in vivo*. Foram construídas 10 séries de primers com base nas sequências obtidas dos bancos de dados para o gene RasGRF1, desses primers, as séries 1, 4, 9, 10 e 5 não passaram nos testes *in silico* para sua construção, favorecendo o aparecimento de dímeros nas possíveis reações *in vitro*, conforme áreas amarelas sombreadas no Quadro 1.

Por outro lado, as séries de primers 2, 3, 6, 7 e 8 apresentaram estruturas satisfatórias na análise *in silico*. Principalmente, a série 2 por amplificar um fragmento de 905pb do gene. Isto indica que esses primers podem ser utilizados para os mais diversos fins em biologia molecular, amplificando fragmentos do gene RasGRF1 de humanos e de tantos outros organismos para análises de homologia e procura por mutações relacionadas ao acometimento pela miopia conforme Quadro 2.

Quadro 1: Diagramas de rejeição por formação de dímeros complementares das séries de primers analisadas.



Quadro 2: Diagramas de aceitação por ausência de dímeros complementares das séries de primers analisadas. Sequências sombreadas devido a possibilidade de deposição patentária.



Estudos de associação genômica ampla (GWAS) para erro de refração demonstraram que polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em RasGRF1 e GJD2 estavam associados a erro de refração e miopia. O gene GJD2 em 15q14 codifica uma proteína específica do neurônio conexina 36, que é uma proteína específica do neurônio de uma família de proteínas de membrana integrais. O CX36 forma canais entre membranas adjacentes de células neuronais e está presente em fotorreceptores, células

bipolares e anácrinas que ao permitir o transporte intercelular de pequenas moléculas e íons, desempenha um papel essencial no processo de transmissão dos circuitos elétricos da retina. (KUNCEVICIENE, 2018). Isto é um forte indicativo de que o desenvolvimento cerebral das células neuronais está diretamente associado ao desenvolvimento das funções oculares. Isto pode ser devido a própria relação objetiva e necessariamente perfeita para seu funcionamento mútuo recebendo os estímulos do ambiente e convertendo em imagem para o cérebro. Ademais, pesquisas revelaram que esses genes são importantes para a transmissão e processamento de sinais visuais, assim como a miopia comum e o erro de refração. Nesse contexto, a expressão do RasGRF1 é regulada por receptores muscarínicos e o ácido retinóico onde os inibidores muscarínicos impedem o desenvolvimento da miopia (KUNCEVICIENE, 2018).

Conforme Kiefer, 2013 o gene ZIC2 controla dois fragmentos da progressão de células ganglionares retinianas ipsilaterais, ligadas a repulsão axonal na linha média do quiasma óptico, como também regula a composição das projeções axonais em seus alvos finais no cérebro. Assim, ZIC2 e RasGRF1 são genes de vulnerabilidade, tanto para miopia comum como também para alta miopia (OISHI, 2013). Além disso, o ZIC2 controla o refinamento de inputs específicos nos olhos com base nas informações visuais, regulando diretamente a expressão do transportador de serotonina (Sert) que está envolvido na modulação de mecanismos dependentes de atividade durante a construção dos circuitos sensoriais. Dessa forma, de acordo com (GARCÍA-FRIGOLA, 2010), a manifestação ectópica de ZIC2 induz a um fenótipo de falta de refinamento de seus axônios, um defeito, que é revertido após a aplicação de fluoxetina, mostrando, pelo menos em parte, que esse fenótipo é causado pela indução de Sert.

Outro exemplo enredado com o desenvolvimento da miopia é o gene APLP2 que codifica a proteína 2 semelhante ao precursor amiloide (APLP2), que é um membro da família APP (proteína precursora amiloide) integrando APP, APLP1 e APLP2. A coesão desta proteína e da APP é fundamental para mediar transmissão neuromuscular, aprendizagem espacial e plasticidade sináptica. A atuação do gene APLP2 está vigorosamente ligada à miopia em um padrão de primata (TKATCHENKO, 2015).

LEPREL1 é um gene que realiza um papel importante no desenvolvimento ocular e quando ocorre alguma mutação homozigótica de perda de função ele pode causar miopia severamente alta e início de catarata. (MORDECHAI, 2011). Além disso, outras modificações no gene, que codifica a prolil 3-hidroxilase-2 (P3H2), foram recentemente identificadas em indivíduos com miopia grave não sindrômica hereditária recessiva

(HUDSON, 2015). Genes multivariados são fortes candidatos com a alta miopia, como o LEPREL1 e GRM6 (WAN et al., 2018).

O gene CPSF1 é um estudo recente realizado na Lituânia e está associado a causa molecular da miopia. Embora as doenças oculares em humanos, incluindo a miopia, permaneçam desconhecidas neste gene, estudos em peixes-zebra foram realizados e os resultados sugeriram que CPSF1 estava relacionado no desenvolvimento ocular e na projeção axônio-cérebro de células ganglionares da retina. Nessa conjuntura, esses resultados sugerem que as mutações no CPSF1 podem ser uma nova causa e destacam um mecanismo potencialmente novo para a doença (OUYANG, 2019). Assim, este gene foi altamente expresso na retina, sugerindo um importante papel na função retiniana. O estudo em peixes-zebra de CPSF1 resultou em uma implicação na regulação do tamanho dos olhos. Dessa forma, a pesquisa afirma que as mutações do gene CPSF1 estão envolvidas na projeção do axônio e esses resultados podem fornecer novos caminhos para explorar mais a patogênese molecular da miopia, bem como as funções do CPSF1 no desenvolvimento do olho e da via visual (OUYANG, 2019).

Para os fatores genéticos relatados associados à miopia listados neste trabalho, alguns podem ser muito preliminares, enquanto outros podem já ter evidências confirmatórias ou contraditórias. Portanto, muitos dos genes ou loci relacionados à miopia precisam ser ainda mais validados. Além disso, para a maioria dos loci ou SNPs associados, os defeitos genéticos exatos e suas consequências funcionais relacionadas que contribuem para a miopia aguardam ainda a descoberta. Nenhum caminho específico subjacente à miopia foi esclarecido ainda, o que impede a priorização de genes candidatos. Apesar disso, o RasGRF1 pode ser uma possibilidade concreta de influência nesse acometimento. Portanto, em conjunto com estudos funcionais e uma combinação de diferentes tecnologias seria essencial para melhorar nossa compreensão dos fatores genéticos na miopia, levando às melhorias na previsão do início, prevenção e tratamento no futuro.

Levando em consideração as análises desenvolvidas e a condição multifatorial da expressão gênica que pode gerar a miopia fica claro que não existe apenas um gene envolvido no acometimento ou apenas uma via específica causadora deste problema. Isso configura que ainda estamos por descobrir vários outros fatores associados ao acometimento pela miopia. Pesquisas demonstraram que os genes subjacentes a todos os picos de miopia de alto grau, exceto possivelmente para o cromossomo Xq28, permanecem não identificados, sugerindo heterogeneidade genética substancial

(YOUNG, 2009). Apesar disso, esses dados são de 2009, desde então vários estudos mais recentes têm sido conduzidos nas mais diversas partes do mundo, indicando possíveis associações individuais para certos acometimentos oculares, dentre eles, a miopia. Também deve-se levar em consideração o papel dos fatores ambientais influenciando os genes e resultando no acometimento de forma mais efetiva. Estudos na busca por genes candidatos ressaltam que a miopia é muito complexa que é improvável que os estudos desses genes únicos demonstrem uma influência tão elevada para explicar a maioria dos casos de susceptibilidade. Existe uma necessidade de uma abordagem genômica ampla para explorar as contribuições e interações relativas entre genes candidatos conhecidos e, possivelmente novos genes que predispõem a maior susceptibilidade à miopia.

Conclusões

Este trabalho ofereceu uma visão bem abrangente e complexa dos estudos sobre a genética molecular da miopia, utilizando as ferramentas computacionais disponíveis para análises genéticas por meio da bioinformática. Foram identificados e sistematizados em tabelas vários genes potencialmente envolvidos nesse acometimento. Um estudo comparativo em organismos modelo possibilitou verificar a alta homologia do gene RasGRF1 entre várias espécies, principalmente de mamíferos. Foram construídas 5 séries de primers específicos para esse gene levando em consideração sua eficiência *in silico*, são elas as séries 2, 3, 6, 7 e 8 que servirão de base para a estruturação real dos possíveis testes *in vitro*.

Referências Bibliográficas

- BENAVENTE-PEREZ, Alexandra et al. Abstracts from the 15th International Myopia Conference. In: **Eye and Vision**. BioMed Central, 2016. p. 28.
- BSC, Afsaneh Khetrapal. **Genética da Visão**. Disponível em: <https://www.newsmedical.net/health/Genetics-of-Eyesight.aspx> > Acesso em 27 de fevereiro de 2019.
- BORRÁS, Consuelo et al. RasGRF1 deficiency delays aging in mice. **Aging (Albany NY)**, v. 3, n. 3, p. 262, 2011.
- CHEN, Ting et al. Polymorphism in the RasGRF1 gene with high myopia: A meta-analysis. **Molecular vision**, v. 21, p. 1272, 2015.
- CHOJNACKI, Szymon et al. Programmatic access to bioinformatics tools from EMBL-EBI update: 2017. **Nucleic acids research**, v. 45, n. W1, p. W550-W553, 2017.

- FERNÁNDEZ-MEDARDE, Alberto et al. RasGRF1 disruption causes retinal photoreception defects and associated transcriptomic alteration. **Journal of neurochemistry**, v. 110, n. 2, p. 641-652, 2009.
- FLITCROFT, D. Ian et al. Novel myopia genes and pathways identified from syndromic forms of myopia. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 59, n. 1, p. 338-348, 2018.
- GARCÍA-FRIGOLA, Cristina; HERRERA, Eloísa. Zic2 regulates the expression of Sert to modulate eye-specific refinement at the visual targets. **The EMBO journal**, v. 29, n. 18, p. 3170-3183, 2010.
- GOLDSCHMIDT, E.; JACOBSEN, N. Genetic and environmental effects on myopia development and progression. **Eye**, v. 28, n. 2, p. 126, 2014.
- HALL, Thomas. A. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for Windows 95/98/NT. **Nucleic Acids Symp. Ser.**, v.41, p.95-98, 1999.
- HUDSON, David M. et al. Post-translationally abnormal collagens of prolyl 3-hydroxylase-2 null mice offer a pathobiological mechanism for the high myopia linked to human LEPREL1 mutations. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 13, p. 8613-8622, 2015.
- KIEFER, Amy K. et al. Genome-wide analysis points to roles for extracellular matrix remodeling, the visual cycle, and neuronal development in myopia. **PLoS genetics**, v. 9, n. 2, p. e1003299, 2013.
- KUNCEVICIENE, Edita et al. Heritability of myopia and its relation with GDJ2 and RASGRF1 genes in Lithuania. **BMC ophthalmology**, v. 18, n. 1, p. 124, 2018.
- LI, Jiali; ZHANG, Qingjiang. Insight into the molecular genetics of myopia. **Molecular vision**, v. 23, p. 1048, 2017
- LIN, Fang-yu et al. Controversial opinion: evaluation of EGR1 and LAMA2 loci for high myopia in Chinese populations. **Journal of Zhejiang University-SCIENCE B**, v. 17, n. 3, p. 225-235, 2016.
- M, Kanehisa, M. **Post-genome Informatics**, Oxford University Press (2000). Disponível em: <https://www.genome.jp/kegg/kegg1.html> > Acesso em 27 de fevereiro de 2019
- MORDECHAI, Shikma et al. High myopia caused by a mutation in LEPREL1, encoding prolyl 3-hydroxylase 2. **The American Journal of Human Genetics**, v. 89, n. 3, p. 438-445, 2011.
- OISHI, Maho et al. Association between ZIC2, RASGRF1, and SHISA6 genes and high myopia in Japanese subjects. **Investigative ophthalmology & visual science**, v. 54, n. 12, p. 7492-7497, 2013.

OUYANG, Jiamin et al. CPSF1 mutations are associated with early-onset high myopia and involved in retinal ganglion cell axon projection. **Human molecular genetics**, 2019.

PEREIRA, Manuel Monteiro. **Miopia**. Disponível em: <https://www.saudebemestar.pt/pt/clinica/ofthalmologia/miopia/> > Acesso em 27 de fevereiro de 2019

SINGH, Mahavir; TYAGI, Suresh C. Genes and genetics in eye diseases: a genomic medicine approach for investigating hereditary and inflammatory ocular disorders. **International journal of ophthalmology**, v. 11, n. 1, p. 117, 2018.

TERRI L, Young. **The Molecular Genetics of Human Myopia: An Update**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3718050/> > Acesso em 27 de fevereiro de 2019

TERRI L. Young. **A tool for finding specific primers**. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/primertool.cgi?ctg_time=1551214940&job_key=eXOm5vjX9X_SRWVAaCBBchI7UEA_KEtdPg > Acesso em 27 de fevereiro de 2019

THOMPSON, J. D. et al. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. **Nucleic Acids Res**, v.22, n.22, p.4673-4680, 1994.

TKATCHENKO, Andrei V. et al. APLP2 regulates refractive error and myopia development in mice and humans. **PLoS genetics**, v. 11, n. 8, p. e1005432, 2015.

WAN, Ling et al. Exome sequencing study of 20 patients with high myopia. **PeerJ**, v. 6, p. e5552, 2018. YOUNG, Terri L. The **molecular** genetics of human myopia: an update. **Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry**, v. 86, n. 1, p. E8, 2009.

ZHANG, Xiaoyu; QU, Xinhua; ZHOU, Xingtao. Association between parental myopia and the risk of myopia in a child. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 9, n. 6, p. 2420-2428, 2015.

CAPÍTULO 3

PROSPECÇÃO SISTEMÁTICA E APLICADA DA HERANÇA GENÉTICA DA DEPRESSÃO UTILIZANDO FERRAMENTAS DE BIOINFORMÁTICA

SYSTEMATIC AND APPLIED PROSPECTING OF THE GENETIC INHERITANCE OF DEPRESSION USING BIOINFORMATICS TOOLS

DOI: <https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.03>

Submetido em: 15/12/2025

Revisado em: 28/12/2025

Publicado em: 29/01/2026

Tainá Oliveira de Araújo

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<http://lattes.cnpq.br/3946322725458190>

Carliane Rebeca Coelho da Silva

Pós-doutorado em Biotecnologia, Universidade Federal Rural de Pernambuco,

Recife-PE

<https://orcid.org/0000-0002-9462-5823>

Igor Luiz Vieira de Lima Santos

Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB

<https://orcid.org/0000-0003-3438-0446>

Resumo

A depressão é a alteração patológica do humor mais comum em todo o mundo. Caracteriza-se como um transtorno afetivo de origem multifatorial que compromete a homeostasia da saúde mental do indivíduo, acarretando sintomas neurodegenerativos, cognitivos, psicotrópicos e no estado do humor geral. Este trabalho objetiva analisar a herança genética da depressão utilizando ferramentas de bioinformática. Foi realizada uma metodologia com características qualitativas e quantitativas, utilizando técnicas padronizadas, selecionando artigos nos bancos de dados mais representativos acerca do tema. Além disso, estudos in silico foram performados para a identificação dos genes associados com a depressão e seus efeitos principalmente os genes MAOA e MAOB. Os resultados demonstraram que atualmente estão descritos 684 genes que podem estar relacionados com a progressão da doença catalogados como

influenciadores da depressão hereditária. Isto demonstra claramente a complexidade do componente genético associado aos transtornos de humor que, de modo amplo, pode afetar várias características psíquicas do organismo. Conclui-se com isso que a depressão está diretamente ligada aos transtornos de humor e que sofrem uma influência genética potencial capaz de alterar os comportamentos dos indivíduos possuidores de certos genes com funcionamento alterado.

Palavras-chave: Transtornos Mentais; Marcadores Moleculares; gene.

Abstract

Depression is the most common pathological mood disorder worldwide. It is characterized as an affective disorder of multifactorial origin that compromises the homeostasis of the individual's mental health, resulting in neurodegenerative, cognitive, psychotropic symptoms and in the general mood. This work aims to analyze the genetic inheritance of depression using bioinformatics tools. A methodology with qualitative and quantitative characteristics was carried out, using standardized techniques, selecting articles in the most representative databases on the topic. In addition, *in silico* studies were performed to identify the genes associated with depression and their effects, mainly the MAOA and MAOB genes. The results showed that 684 genes that may be related to the progression of the disease are currently described as influencing hereditary depression. This clearly demonstrates the complexity of the genetic component associated with mood disorders which, broadly, can affect various psychic characteristics of the organism. We conclude with this that depression is directly linked to mood disorders and that they suffer a potential genetic influence capable of altering the behaviors of individuals possessing certain genes with altered functioning.

Keywords: Mental Disorders, Molecular Genetics, Genes

Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) compreende uma das formas mais comuns de patologia psiquiátrica. É a alteração afetiva mais estudada e comentada na atualidade, essa problemática mental é classificada como um transtorno de humor afetivo, regendo as atitudes dos sujeitos modificando a percepção de si mesmos, onde os indivíduos passam a enxergar seus problemas como grandes catástrofes. Por esta razão, uma pessoa depressiva apresenta principalmente um quadro de tristeza profunda e persistente, pensamentos de morte, desesperança, inutilidade, falta de energia e humor apático (ESTEVES *et al.*, 2006).

Dessa forma, segundo a classificação do Código Internacional de Doenças (CID-10) identifica uma série de variantes clínicas da depressão, que são categorizadas de acordo com a presença de sintomas psiquiátricos, a gravidade e a sua recorrência. F32.1 Episódios de depressão moderada (quatro ou mais sintomas exibidos), F32.2 Episódios de depressão grave sem sintomas psicóticos (geralmente apresenta diversos sintomas, com autoestima reduzida, pensamentos e tentativas de suicídio), F33.3 Transtorno depressivo recorrente, episódio atual grave com sintomas psicóticos (caracterizada pela presença de traços psicóticos, essa condição pode envolver alucinações e delírio) (SHADRINA *et al.*, 2018).

A depressão apresenta-se como uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, sendo responsável pela limitação do funcionamento físico, pessoal e social, em que contribui de forma significativa para a mortalidade prematura por suicídio (GONÇALVES *et al.*, 2018).

A incidência desta patologia está aumentando significativamente no mundo inteiro. Segundo a Organização Mundial da Saúde estima-se que 300 milhões de pessoas, de todas as idades sofram com esse transtorno.

Os transtornos depressivos constituem um grave problema de saúde pública, devido aos altos índices de morbimortalidade e sua alta prevalência, repercussões na saúde geral e impacto psicossocial, acarretando uma série de consequências negativas e afetando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos (GONÇALVES *et al.*, 2018). Tal enfermidade predispõe o surgimento de outras patologias médicas como as doenças cardíacas, cerebrovasculares e arteriais periféricas (DASKALOPOULOU *et al.*, 2016). Assim, estima-se que os indivíduos deprimidos têm 45% (IC95%: 1,29- 1,63) maior risco de Acidente Vascular Encefálico (AVE) do que os não deprimidos e 25% (IC95%: 1,11-1,40) maior risco de mortalidade relacionado ao AVE (PAN *et al.*, 2011).

Tendo isso em vista, a depressão acarreta uma série de consequências desfavoráveis, pois este distúrbio vem acompanhado na maioria das vezes de uma série de sintomas e pode agravar doenças pré-existentes ou até mesmo provocar o aparecimento de novas a depender do grau que se estabelece. Por esta razão, tal transtorno do humor depressivo passará a ser a principal causa relacionada a sobrecarga de doenças em todo o mundo até o ano de 2030 (WHO, 2018).

A depressão é diferente das flutuações regulares de humor e das respostas emocionais aos problemas da vida cotidiana. Assim, a sua etiologia é bastante complexa e variada, podendo estar relacionada aos fatores ambientais como drogas, bebidas alcoólicas e estresse e os fatores genéticos e epigenéticos (HERNÁNDEZ *et al.*, 2016).

Os fatores de riscos genéticos desempenham um papel essencial no desenvolvimento do TDM, e mesmo que básico, é complexo e pouco compreendido. Assim sendo, estudos realizados com gêmeos apontam que cerca de 37-50% da origem dos transtornos do humor pode ser explicada pela genética; acredita-se que fatores ambientais expliquem o restante (SADOCK *et al.*, 2007; SULLIVAN *et al.*, 2000).

Na prática, atualmente, a engenharia genética está presente em todas as esferas da vida cotidiana, e não é diferente com a depressão, que possui caráter hereditário e associação genômica ampla (GWAS). Á vista disso, com o desenvolvimento da

tecnologia de microchips de DNA tornou-se possível a realização de estudos de GWAS a fim de observar um conjunto de variantes genéticas em todo o genoma de diferentes indivíduos para verificar se existe alguma variante que está associada a esta patologia, bem como os fatores de risco do início da depressão para explicar a sua patogênese. Todavia, para a realização deste tipo de estudo são necessários grandes conjuntos de amostras, de modo que, pacientes com diferentes formas desse distúrbio e milhares de pacientes em metanálises, não identificaram nenhum local específico responsável pela hereditariedade da depressão. Assim, essas falhas para identificar claramente as associações genéticas apontam que a depressão é um distúrbio psiquiátrico multifatorial heterogêneo complicado (SHADRINA *et al.*, 2018).

Por fim, este trabalho pauta-se no princípio de aprofundar e organizar os conhecimentos sobre a depressão, pois é uma patologia de etiologia bastante complexa e variada com muitos genes envolvidos e com alta incidência no Brasil e no mundo. O objetivo geral do trabalho foi analisar sistematicamente os genes envolvidos nas vias de progressão da depressão utilizando ferramentas de bioinformática. A pesquisa é justificada pela relevância social sobre o tema proposto e pela possibilidade da recuperação, promoção e proteção da saúde dos indivíduos e da população, de modo, a possibilitar a melhoria na qualidade de vida pela aquisição e compilação de informações importantes sobre esta problemática. O estudo é de grande relevância para a ciência por possibilitar a compilação de dados a respeito das influências hereditárias sobre a depressão. No entanto, a descoberta de genes da depressão pode representar um grande desafio uma vez que é generalista e disperso o conhecimento sobre os genes envolvidos e sua forma de atuar no desenvolvimento da doença. Desse modo, é possível ter uma visão mais ampla a respeito do tema, possibilitando um maior conhecimento e a possibilidade da melhoria na qualidade de vida dos indivíduos, no diagnóstico e um tratamento mais efetivo, reduzindo a progressão e o grau da doença.

Metodologia

- **Local e Equipe de Estudo**

O trabalho foi realizado nas dependências do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande com o grupo de pesquisa BASE (Biotecnologia Aplicada à Saúde e Educação). O grupo de pesquisa e a Universidade ofereceram toda a infraestrutura computacional e de rede necessária para a realização do trabalho.

- **Metodologia Geral**

Trata-se de um estudo tecnológico e exploratório, bem como de revisão bibliográfica como ferramenta para a compreensão dos fatores genéticos associados à depressão, além de possuir características qualitativas e quantitativas como ferramenta subsidiária de informações essenciais para atingir os objetivos propostos. Foram utilizadas técnicas padronizadas de coleta de dados utilizando como base os bancos de dados de informações genéticas, com o intuito de expandir expectativas referentes ao tema, proporcionando uma visão conceitual mais ampla.

Nos bancos foram identificados artigos tratando a respeito do tema, bem como os conteúdos sobre aconselhamento genético sempre visando o tema proposto. Na base de dados mais sólida consultada até o momento foram catalogados 553 artigos versando sobre o referido tema utilizando o termo “genetics AND depression hereditary” destes foram selecionados os artigos mais recentes e representativos da influência genética na depressão.

- **Programas Genéticos e Análises dos Genes Envolvidos com a Depressão**

Os genes envolvidos com a depressão foram selecionados utilizando ferramenta de busca implícita ao site do NCBI onde os genes foram identificados para depressão nos Bancos de Dados GenBank (NCBI – National Center for Biotechnology Information) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) e nos bancos de dados das vias bioquímicas (KEGG-Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) (<http://www.genome.jp/kegg/>) e BRENDA (The Comprehensive Enzyme Information System) (<https://www.brenda-enzymes.org/index.php>). Análises de relações funcionais e interações enzimáticas foram realizadas no STRING (https://string-db.org/cgi/input.pl?sessionId=j1pdzCzBqhTE&input_page_show_search=on).

Após buscados, encontrado e catalogados os genes foram analisados um a um a respeito da sua influência no desenvolvimento da depressão. A partir daí foram selecionados os genes MAOA e MAOB para compor prioritariamente o escopo deste trabalho. Adicionalmente comenta-se brevemente sobre o gene TPH2 também influenciador dos gatilhos que promovem a depressão nos indivíduos.

Bases de dados foram compostas para a futura construção dos *primers* específicos para os genes descritos neste trabalho em pesquisas posteriores.

- **Viabilidade**

Este trabalho está em acordo com a Lei Nº 13.123, de 20 de maio de 2015 que define “patrimônio genético” como “informação de origem genética de espécies vegetais, animais, microbianas ou espécies de outra natureza, incluindo substâncias oriundas do metabolismo destes seres vivos” e “conhecimento tradicional associado” como “informação ou prática de população indígena, comunidade tradicional ou agricultor tradicional sobre as propriedades ou usos diretos ou indiretos associada ao patrimônio genético”. Este trabalho está cadastrado e segue as normas do CGEN - Conselho de Gestão do Patrimônio Genético. Dito isto, a presente pesquisa cumpre todos os requisitos estabelecidos pela referida lei.

Resultados e Discussão

A genética pode estar relacionada com o surgimento de um quadro depressivo. Os genes são importantes no desenvolvimento da depressão, mas não se sabe exatamente como suas ações se manifestam no organismo. Estudos hereditários e genéticos mostram a importância relativa dos genes no desenvolvimento dessa patologia, pois a genética comportamental estabeleceu que este transtorno de humor é parcialmente de origem genética (SULLIVAN *et al.*, 2000).

Apesar disso, os resultados indicam que, com as consultas aos bancos de dados de sequências genômicas e de conhecimento associado ao componente genético da depressão, foram constatados um total de 684 genes descritos a seguir como influenciadores da depressão hereditária potencialmente relevantes para este acometimento. Assim, nota-se que existe uma multilocalidade bastante ampla na distribuição gênica potencialmente influenciadora da depressão. Dessa forma, a identificação dos genes que têm influência no risco de desenvolver o TDM é a primeira etapa para a compreensão da biologia da depressão.

Vários genes candidatos têm sido investigados em estudos de associação genômica ampla (GWAS) que podem contribuir para o desenvolvimento do TDM, a análise sistemática nos bancos de dados biológicos realizada por este trabalho identificou como resultado 684 genes associados a esse processo, são eles: AANAT, ABCA13, ABCB1, ABCB7, Abcc1, Abcc2, ABCC3, ABCC9, ABL1, ACAMPAMENTO, acrB, ADAR, ADCY8, Adcyap1, ADH1B, ADIPOQ, Adipoq, ADM, Adora1, ADORA1, ADORA2A, Adora2a, ADRA2A, ADRB1, ADRB2, AGER, Ager, AGT, AGTR1,

Agtr1a, Ahr, Ahr, AKR1C4, Akt1, AKT1, Akt1, ALDH2, ANKK1, ANXA1, ANXA2, APAF1, APC, APLICATIVO, Aplicativo, Aplicativo, Apln, APOA4, APOE, Aqp4, AQP4, AR, Arco, Arco, ARCO, ARHGEF3, Arntl, ARRB1, ÁS, ASMT, ATF2, Atf3, ATP1A3, ATP7B, ATXN3, ATXN7, AVP, Avp, AVPR1B, BATE-PAPO, Bax, Bax, Bcl2, Bcl2l1, Bcl2l1, Bdkrb1, BDNF, Bdnf, Bdnf, Bhlhe40, BRCA2, BSN, C19orf12, C5, CACNA1A, CACNA1C, Cacna1c, Cacna1g, Calca, Camk2a, CAMK2A, Camk2b, Cartpt, Casp3, Casp3, Cav1, Cbln1, Cbln1, CCL2, Ccl2, CCL3,CCL5, Ccn2, CCND1, CCR2, CCR5, Cd274, CD38, CDC42BPB, CDH1, CDH13, CDK5, Cdk5, Cdkn1b, Chrm1, CHRM2, Chrm2, CHRNA3, CHRNA4, CHRNA5, Chrna7, CHRN4, Chrn4, CLSTN2, CLU, Cmlklr1, CNP, CNR1, CNR2, Cnr2, CNTNAP2, COL1A1, COMT, CPE, CPT1A, CR1, CREB1, Creb1, Creb1, CREB5, CRH, CRHBP, CRHR1, Crhr2, CRP, Cry2, CRY2, CSF2RB, CSTB, CTNNB1, Ctnnb1, CX3CL1, CXCL12, CXCL8, CXCR4, Cybb, CYP27A1, CYP2B6,CYP2C19, CYP2D6, DAO, DAOA, DCC, DCTN1, Ddit4, DGKH, DICER1, DIO1, Dio2, DISC1, Disco1, DKK1, DLG4, DMD, Dmd, DNASE1, DPP4, DRD1, DRD2, Drd2, Drd2, DRD4, DRD5, DSCAM, DTNBP1, EGF, Egr1, Egr1, Ehmt2, Eif2ak3, Eif4e, Emx1, ENO2, Ephb2, ERBB4, ESM1, ESR1, Esr1, ESR2, ETERNO, FAAH, FABP2, FADD, FAS, Fgfr1, FKBP5, Fkbp5, FMR1, Fmr1, FNDC5, Fos, FOSB, FOXL1, FOXP2, FTO, Fumin, Gabbr1, Gabbr1, Gabra2, GABRA6, GAD1, GAD2, Gad2, GALR1, GALR2, GALR3, Gap43, GAROTA, Garota, GATO, Gato,GBA, GC, Gch1, GCK, GCLC, GCLM, GDNF, GFAP, GH1, Ghrh, GHRL, GHSR, GJA1, GLI1, GLI2, GLS2, GLUL, GNB3, GPC3, GPX1, Gria1, Gria1, GRIA1, Gria2, Gria2, GRIA2, GRIA3, GRIA4, GRIK3, GRIN1, Grin2a, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C, Grin2c, GRK2, GRM1, GRM2, GRM3, GRM4, GRM5, GRM7, GRM8, Grpr, GSK3B, Gsk3b, Gsk3b, H19, HAT1, Hcn1, Hcrt, HCRTR2, Hdac5, Hdac6, HES6, Hgf, HIF1A, Hif1a, Hip1, HMCN1, Hmgb1, HMOX1, Hmox1, Hnf4a, Homens1, HOMER1, Hras, HSD11B1, HSD11B2, HSPA4, Hspa4, HTR1A, HTR1B, HTR2A, Htr2a, HTR2C, Htr2c, HTR3A, Htr3a, HTR3B, HTR3D, Htr4, Htt, HTT, ICAM1, Id3, ID3, IDO1, Ido1, IFNA1, IFNG, IGF1, Igf1, IGF1R, IGF2, IGF2R, Il1, IL10, Il10, Il17a, IL18,IL1A, IL1B, Il1b, IL1R2, IL1RN, IL2, IL20RB, IL33, IL4, IL5, IL6, Il6, IL6R, IL7, IRF1, ITGA2, ITGAL, ITGB1, JAK1, KCNB1, Kcnd2, KCNJ10, Kcnj11, KCNJ5, KCNK2, Kdm4a, Keap1, Kitlg, KMT2B, KRAS, L1CAM, L1cam, LCT, LEP, Lep, LEPR, Lif, LRRK2, Lrrk2, LTA, LZTS1, MAOA, MAOB, MAP1B, MAP2K1, Mapk1, Mapk14, Mapk3, Mapk8, MAPT, Mapt, MAX, Mbd1, MCPH1, Mecp2, Mef2c, MEN1, Mer, Mir124a-1, MIR132, Mir134,

MIR145, MIR146A, MIR155, Mir16, MIR182, MIR21, Mir21a, MIR26B, MIR301A, MIR4485, MIR499A, MIR708, MIRLET7B, MMP2, MMP9, Mt1, Mt2, MTHFD1, MTHFR, MTNR1A, MTNR1B, MTOR, Mtor, MTR, MUC4, Myh7, MYO18B, Nampt, NAPAS2, NCAM1, NEGR1, NF1, Nfe2l2, Nfe2l2, Nfkb1, NFKB1, Nfkb1, NGF, Ngf, NLGN1, Nlgn1, Nlgn2, Nlgn3, NLRP12, Nlrp3, NOS1, Nos1, NOS1AP, NOS2, Nos2, Nos2, NOTCH1, NOTCH3, NOVA ENTRADA, NOVA ENTRADA, NOVA ENTRADA, NPAS3, Npas4, Npas4, NPPB, Nppb, NPSR1, Npy, NPY, Nr1h2, NR3C1, Nr3c1, Nr3c1, NR3C2, NR4A2, NRG1, Nrg1, NRXN1, Nsmf, Ntf3, NTRK2, Ntrk2, Ntrk3, NUCB2, °, OPRK1, OPRM1, Oprm1, OR7D4, OTX2, Oxt, OXTR, P2RX2, P2RX7, P2rx7, P2ry1, PAK1, PAK3, Para, PAX6, PCLO, PDE11A, PDE4A, PDE4B, PDSS1, Pdyn, PEA15, PEBP1, Penk, Per1, PER2, Per2, PER3, PF4, Pgr, Pik3cg, PIK3R1, PIWIL1, PLA2G4A, Pla2g4a, PLAT, PLCB1, PLCB4, PLCG1, POLG, POMC, PON1, POSIÇÃO DE LARGADA 2, POU2F1, Ppara, PPARG, PPARGC1A, Ppargc1a, Ppp1r9a, P PP1R9A, PPP3CA, Ppp3r1, Ppp3r2, PRKACA, PRKAR1A, Prkca, PRKCB, PRKCE, PRKCG, PRKN, PRL, PRNP, Prnp, PSEN1, PSMD9, PTEN, Pten, Pten, Ptgs1, PTGS2, Ptgs2, PTK2, PTK2B, PTPRD, PTPRR, PYCARD, PYY, Rac1, RAI1, Rapgef3, RBFOX1, RELN, Reln, RELÓGIO, REN, RGS2, RGS4, RORA, Rps6kb1, RTN4, S100A10, S100a10, S100B, S100b, SAT1, SCD, SEMA3A, SERPINE1, Serpine1, SGCE, SGK1, Sgk1, SHANK2, Shank2, Shank3, SHANK3, SHBG, SIRT1, Sirt1, SIRT2, Sirt2, Slc17a7, Slc18a2, SLC24A1, SLC5A7, SLC6A15, SLC6A2, SLC6A3, Slc6a3, SLC6A4, Slc6a4, Slc7a11, SMCHD1, SMPD1, SNAI1, SNAI2, Snap25, SNCA, Snca, SNTB1, SOD1, SOD2, Sod2, Sores2, SORCS2, Sores3, Sorrir1, Sorrir1, SP4, Sparc, Srf, SRF, Srf, STAT1, Stim1, STX1A, STXBP1, Syn2, SYNGAP1, Syt1, TAC1, Tac1, TACR1, Tacr1, tat, TBP, Tdo2, TEF, TFAP2B, TGFB1, Tgfb1, Tgfb1, TGFBR3, Thra, Tiam1, TIMP2, Tlr2, Tlr4, TLR4, Tlr4, TNC, TNF, Tnf, Tnf, Tnfrsf12a, Tnfrsf1a, TNFRSF1B, Tnfsf12, TNNI3, TOMM40, TOR1A, TP53, Tp53, TPH1, TPH2, Tph2, TPO, TPPP, TREM1, TRPV1, Trpv1, Tshz1, TTR, TXN, UCN3, Ucp2, VCAN, VDR, VEF, VEGFA, Vegfa, Vegfa, Vip, VPS35, vpu, WFS1, Wnt3, WT1, WWC1, YAP1, ZEB2.

A identificação pontual dos genes envolvidos com a depressão pode permitir estudos futuros tendo como alvo 1 gene específico entre os 684 descritos. Alguns desses genes já estão sendo estudados devido a sua relação com receptores cerebrais que controlam o humor dos indivíduos como é o caso dos genes MAOA e MAOB, que foram selecionados por este trabalho para a construção dos respectivos primers devido a sua

influência já bem catalogada nos principais estudos sobre esta temática. Há que se observar que a gama de genes é bastante diversa e complexa na sua atuação sobre os transtornos depressivos, influenciando vias bioquímicas e receptores e sinalizadores cerebrais diversos capazes de promover alterações de humor.

A monoamina oxidase (MAO) é uma enzima da membrana mitocondrial externa envolvida no processo de degradação de diversas monoaminas liberadas por neurônios e células gliais, no qual catalisam os neurotransmissores de monoamina, incluindo dopamina, serotonina e epinefrina no sistema nervoso central entre outros (MARATHE *et al.*, 2018). Ela é uma Flavoproteína da membrana externa mitocondrial (FAD) que catalisa a desaminação oxidativa de neurotransmissores e aminas biogênicas. Atua sobre aminas primárias e também sobre algumas aminas secundárias e terciárias. Ela difere de amina oxidase primária, pois pode oxidar aminas secundárias e terciárias, mas não a metilamina. Esta enzima é inibida por compostos acetilênicos, como clorgilina, 1-deprenil e pargilina, mas, ao contrário das diaminas oxidases, ela não é inibida por semicarbazida.

Com base na figura 1 percebe-se a influência generalista que esta enzima possui sobre várias funções biológicas, principalmente aquelas ligadas a depressão e estados mentais de ansiedade, pânico entre outros. Além disso, é possível perceber os fármacos que podem ter influência no controle dos transtornos causados pela deficiência desta enzima no sistema biológico humano. Lembrando que o comportamento farmacológico das monoaminas difere sobremaneira das diaminas oxidases como citado anteriormente.

Esta enzima é identificada no BRENDA como interconectada aos seguintes termos como mostrado na figura 1.

Figura 1: Mapa de palavras associadas a enzima monoamina oxidase.



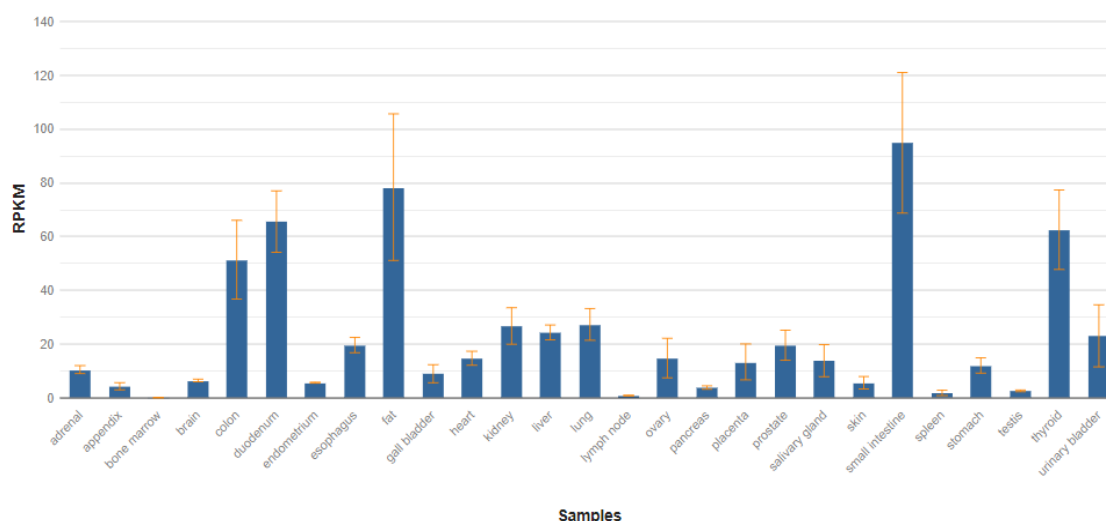
Fonte: <https://www.brenda-enzymes.org/enzyme.php?ecno=1.4.3.4#catecholamine>

As monoaminas são encontradas principalmente no fígado, rins e cérebro. Níveis aumentados ou diminuídos da MAO foram relacionados a uma série de distúrbios neuropsiquiátricos. Nos seres humanos, duas isoenzimas da MAO foram identificadas e codificadas por dois subtipos A e B e podem ser distinguidos de acordo com suas propriedades bioquímicas e farmacológicas: MAO-A que se caracteriza por ter preferência pelo substrato 5-hidroxitriptamina (serotonina) e normalmente é encontrada no sistema nervoso, fígado, trato gastrointestinal e na placenta; e MAO-B que metaboliza preferencialmente o substrato feniletilamina, e é normalmente encontrada no sistema nervoso e nas plaquetas (GOLDBERG *et al.*, 2014).

Existe uma série de informações sobre os achados clínicos envolvendo esses genes na plataforma OMIM (Online Mendelian Inheritance in Human). Esses genes também foram associados a uma variedade de outros transtornos psiquiátricos, incluindo comportamento antissocial e síndrome de Brunner. A prospecção genética desses genes demonstrou que alternativamente variantes transcritas processadas que codificam múltiplas isoformas foram observadas.

Análises de expressão de RNAs utilizando equipamentos sofisticados e técnicas de biologia molecular e genética revolucionárias vêm demonstrando que suas maiores expressões estão amplamente ligadas ao intestino delgado com 94,9 RPKM (Reads per Kilobase per Million) e ao tecido adiposo com 78,4 RPKM, e as menores expressões na medula óssea ≈ 0 RPKM e nos linfonodos 0,92 RPKM como mostra a Figura 2. Este gene foi mapeado no cromossomo sexual (X) com sua localização no braço curto (p) posição (11.3) Centimorgans, contendo 16 éxons (Xp11.3).

Figura 2: Principais locais de expressão das proteínas MAOA (Monoamino Oxidase A), expressa em quantidades de RNAs lidos RPKM/amostra.



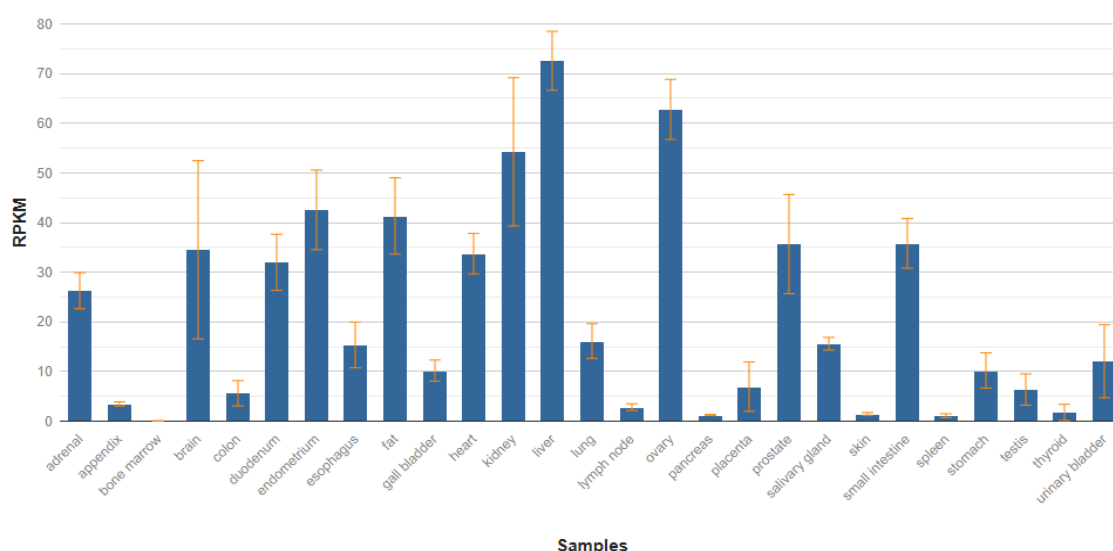
Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4128>. Samples

De acordo com (CASOS *et al.*, 2005), estudos mostraram que pesquisas realizadas em animais como camundongos transgênicos isolados onde a integração do transgene causou a deficiência da MAOA. Essa deficiência na MAOA, no cérebro dos filhotes, aumentou a concentração de serotonina até 9 vezes e a imunorreatividade do tipo serotonina estava presente nos neurônios catecolaminérgicos, causando tremores, dificuldade de correção motora e medo. Já nos cérebros de filhotes e adultos, as concentrações de norepinefrina foram aumentadas em até duas vezes e alterações citoarquiteturais foram observadas no córtex somatossensorial. Os adultos manifestaram uma síndrome comportamental distinta, incluindo agressão aumentada nos machos.

Além do gene MAOA foi observada e verificada a função do seu vizinho o gene MAOB. Os resultados mostram que esse gene codifica uma proteína que pertence à família da flavina monoamina oxidase.

Verificou-se que a MAOB degrada preferencialmente a benzilamina e a feniletilamina. Ela também catalisa a desaminação oxidativa de aminas biogênicas e xenobióticas e tem importantes funções no metabolismo de aminas neuroativas e vasoativas no sistema nervoso central e nos tecidos periféricos. Sua maior expressão está associada no fígado com 72,6 RPKM e no ovário com 62,8 RPKM e as menores expressões também na medula óssea ≈ 0 RPKM e no baço com 1,113 RPKM (Figura 3). Este gene foi mapeado no cromossomo sexual (X) com sua localização no braço curto (p) posição (11.3) Centimorgans (Xp11.3), contendo 18 éxons.

Figura 3: Principais locais de expressão das proteínas MAOB (Monoamino Oxidase B), expressa em quantidades de RNAs lidos RPKM/amostra.

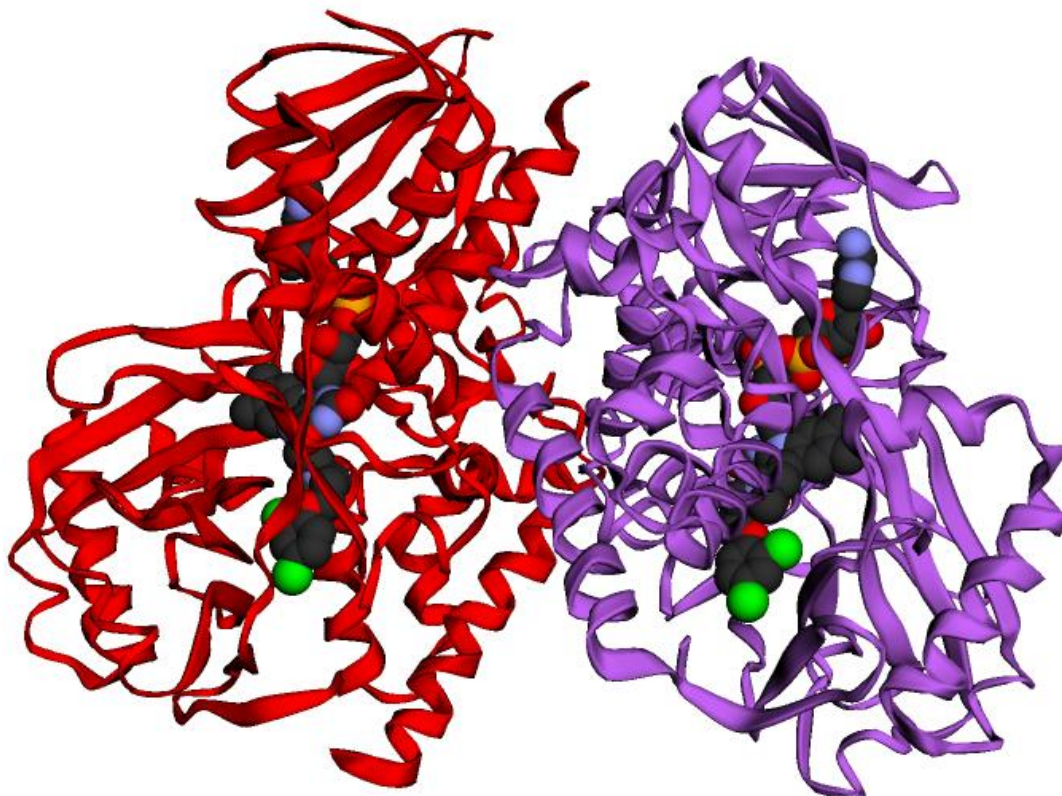


Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4129>

De acordo com (GRIMSBY *et al.*, 1997), estudos mostraram que pesquisas realizadas em animais como, camundongos demonstraram que a inativação direcionada de MAOB aumentou os níveis de beta-feniletlanina (PEA), mas não os de serotonina, noradrenalina ou dopamina, demonstrando um papel primário da MAOB no metabolismo da PEA. A PEA é responsável pela modulação do humor e do efeito. Assim, camundongos deficientes de MAOB mostraram uma reatividade aumentada ao estresse.

A estrutura tridimensional da monoamina oxidase A humana recombinante (hMAO A) como seu aduto inibido pela clorgilina está descrita na figura 4.

Figura 4: Estrutura tridimensional resolvida de uma proteína MAO hipotética complexada com a clorgilina.



Fonte: <https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/databases/cgi-bin/pdbsum/GetPage.pl?pdbcode=2bxx&template=3Dmoljsbox.html>

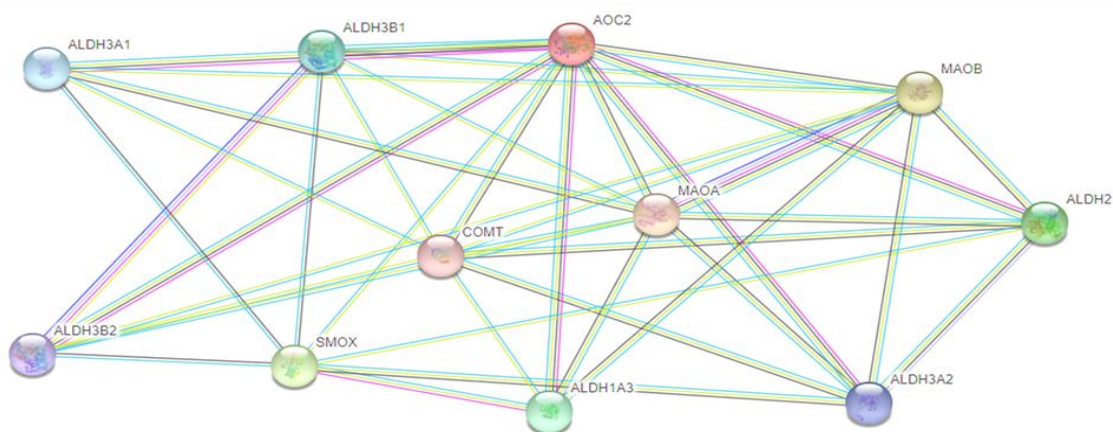
Embora a dobra da cadeia de MAO A humana (hMAO A) seja semelhante à de MAO A de rato e MAO B humano (hMAO B), a hMAO A é única por se cristalizar como um monômero e exibir o comportamento hidrodinâmico de solução de uma forma monomérica em vez de dimérica como a forma de hMAO B e MAO A de rato. O sítio ativo de hMAO A consiste em uma única cavidade hidrofóbica de aproximadamente 550 Å³, que é menor do que a determinada a partir da estrutura de hMAO B inibida por deprenil (aproximadamente 700 Å³), mas é maior do que a MAO A de rato (aproximadamente 450 Å³). Um componente importante da estrutura do sítio ativo de hMAO A é a conformação em alça dos resíduos 210-216, que difere daquela de hMAO B e MAO A de rato. A origem desta alteração estrutural é sugerida como resultado de interações de longo alcance na forma monomérica da enzima. Além de servir de base para o desenvolvimento de inibidores específicos de hMAO A, esses dados apoiam a proposta de que hMAO A envolve uma mudança da forma dimérica para a monomérica por meio de uma mutação Glu-151 -> Lys que é específica de hMAO A (ANDRÉS *et al.*, 2004).

Essas considerações colocam em controvérsia o uso de MAO A de fontes não humanas no desenvolvimento de drogas para uso em humanos. Visto que a farmacodinâmica dos compostos pode ser diferente entre os organismos modelos testados e os resultados esperados em humanos devido as conformações diferenciadas das proteínas e suas interações com os fármacos.

Polimorfismos nesses dois genes já foram identificados e investigados quanto a susceptibilidade para o transtorno de humor e no desenvolvimento de processos bioquímicos que influenciam os receptores neuronais e causadores de mal-estar biopsicossocial e resultando em comportamentos depressivos. Na depressão, ocorre a diminuição de neurotransmissores, como as aminas biogênicas, a serotonina, dopamina e noradrenalina, liberados na fenda sináptica que são responsáveis pela regulação do humor e respostas emocionais, mas a bomba de recaptção e a enzima (MAO) continuam trabalhando normalmente. Entretanto, um neurônio receptor captura menos neurotransmissores e o sistema nervoso funciona com menos neurotransmissores que normalmente seria preciso (ANDRADE *et al.*, 2003).

As principais relações bioquímicas conhecidas das monoaminas oxidases estão descritas na figura 5.

Figura 5. Genes diretamente relacionados com a MAO A.



Fonte: <https://string-db.org/cgi/network.pl?taskId=EjMm8SxyLduN>

Outro exemplo enredado com o desenvolvimento da depressão é o gene da enzima Triptofano Hidroxilase, que se encontra em dois genes diferentes: TPH1 e TPH2. TPH1 localiza-se no braço curto do cromossomo autossômico 11, na posição 15.1 (11p15.5), possui 13 exóns é expresso principalmente em tecidos periféricos e a TPH2 localiza-se no braço longo do cromossomo 12, na posição 21.1 (12q21.1) encontra-se predominantemente nos neurônios (WALTHER *et al.*, 2003; BICALHO, 2007; ZHANG

et al., 2011). Assim, essa enzima realiza a modificação do triptofano até que seja convertido em serotonina (CHICHON *et al.*, 2008).

A enzima triptofano hidroxilase 2 é sintetizada nos corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos, quando expressa e codificada catalisa o primeiro e limitante passo na biossíntese da serotonina, mutações nesse gene podem estar associadas a doenças psiquiátricas, como a depressão (BICALHO, 2007).

Polimorfismos no gene TPH2 foram associados com a redução dos níveis de serotonina na fenda sináptica do sistema nervoso central, sugerindo que certos polimorfismos possuem a capacidade de alterar a atividade da via serotoninérgica. Sendo assim, os fatores genéticos têm um papel essencial no surgimento do humor depressivo, que é causado por uma vulnerabilidade genética hereditária.

De acordo com Alenina *et al.*, (2009), estudos mostraram que pesquisas realizadas em animais como, camundongos machos nocauteados de TPH2 apresentaram níveis significativamente baixos de serotonina em todas as regiões cerebrais analisadas. Eles demonstraram um sono diurno mais prolongado, respiração reprimida, controle alterado da temperatura corporal e diminuição da frequência cardíaca e pressão arterial durante a noite. Já as fêmeas com ausência na enzima TPH2 apresentaram assistência materna prejudicada e aumento da agressão.

Tendo isso em vista, é notória a provável herança multifatorial e ambiental da depressão onde inúmeros genes podem ter influência no seu desenvolvimento fazendo com que seja difícil um tratamento pontual. Entretanto, existem estudos do tipo Genome-Wide Association Studies (GWAS) que podem contribuir para a elucidação de painéis genéticos influenciadores desta patologia e consequentemente contribuindo para um diagnóstico adequado e um tratamento farmacológico individualizado para cada caso. Com o mapeamento genético proveniente desta investigação torna-se possível a realização de procedimentos mais específicos, a fim de promover, prevenir, proteger, recuperar e reabilitar a saúde dos indivíduos. Além da utilização de fármacos mais direcionados a regular cada via enzimática comprometida e desencadeadora desse transtorno. Contudo, é possível perceber a necessidade de um trabalho monumental para identificação da função de cada gene e seu papel no TDM ou em tantos outros transtornos comportamentais que podem ter influência direta de cada um dos 684 genes identificados primariamente neste trabalho.

Conclusões

Com o exposto e através da identificação dos estudos conclui-se que o Distúrbio Depressivo Maior é uma doença psiquiátrica extenuante que afeta o indivíduo em sua plenitude, prejudicando a sua homeostasia e causando efeitos negativos a suas funções vitais. Observou-se no presente estudo que os fatores genéticos têm um papel importante no surgimento e desenvolvimento desta patologia, sendo causada por uma vulnerabilidade biológica hereditária.

Diante disso, este trabalho ofereceu uma visão bem abrangente e complexa dos estudos sobre a genética molecular da depressão, utilizando as ferramentas computacionais disponíveis para análises genéticas por meio da bioinformática.

Foram identificados e sistematizados 684 genes potencialmente envolvidos nesse acometimento.

Em um estudo futuro como desdobramento deste trabalho serão construídas séries de primers específicos para os genes aqui direcionados como o MAOA e MAOB levando em consideração sua eficiência *in silico* que servirão de base para a estruturação real dos possíveis testes *in vitro*.

Conclui-se que, apesar de possível, a utilização de organismos modelo e o desenvolvimento de tratamentos utilizando esses organismos deve ser bem elaborado para evitar o desenvolvimento de fármacos que não surtam efeito no objetivo pretendido devido as peculiaridades estruturais de cada molécula em seu respectivo organismo.

Referências

ALENINA, N; KIKIC, D; TODIRAS, M, et al. Retardo de crescimento e controle autonômico alterado em camundongos sem serotonina cerebral. **Proc. Nat. Acad. Sci.** 106: 10332-10337, 2009.

ANDRADE R; PEDRÃO L. Algumas Considerações sobre a Utilização de Modalidades Terapêuticas não Tradicionais pelo Enfermeiro na Assistência de Enfermagem Psiquiátrica. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, v.13, n. 5, p.737 – 42 set/ out. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v13n5/v13n5a19.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2020.

ANDRÉS, A.M.; SOLDEVILA, M., NAVARRO, A. *et al.* Positive selection in MAOA gene is human exclusive: determination of the putative amino acid change selected in the human lineage. **Hum Genet** 115, 377–386 (2004). <https://doi.org/10.1007/s00439-004-1179-6>

BICALHO MA. Estudo de polimorfismo do gene da triptofano hidroxilase 2 (TPH2) em idosos com depressão de início tardio. Dissertação (Mestrado em Farmacologia Bioquímica e Molecular). Universidade Federal de Minas Gerais, Minas gerais. 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde mental / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

CASOS O; SEIF I; GRIMSBY J; GASPAR P, et al. Comportamento agressivo e quantidades alteradas de serotonina cerebral e noradrenalina em camundongos sem MAOA. **Science** 268: 1763-1766, 1995.

CHICHON WI; MATTHEISEN M; GEORGI A, et al. Brain-specific tryptophan hydroxylase 2 (TPH2): a functional Pro206Ser substitution and variation in the 5-region are associated with bipolar affective disorder. **Human Molecular genetics**, v. 17, p.87-97, 2008. doi: 10.1093/hmg/ddm286.

DASKALOPOULOU M. et al. Depressão como fator de risco para a apresentação inicial de doze doenças arteriais cardíacas, cerebrovasculares e periféricas: estudo de ligação de dados de 1,9 milhão de mulheres e homens.2016. **PLoS ONE** 11, e0153838.

ESTEVES FC; GALVAN AL. Depressão numa contextualização contemporânea. **Aletheia** [online]. 2006, n.24, pp. 127-135. ISSN 1413-0394.

GRIMSBY J; TOTH, M; CHEN, K, et al. Resposta ao estresse aumentada e beta-feniletilamina em camundongos deficientes em MAOB. **Nature Genet.** 17: 206-210, 1997.

GOLDBERG JS. et al. Revisiting the monoamine hypothesis of depression: a new perspective. **Perspectives in medicinal chemistry**, v.6, p.1–8, 2014. Acesso em: 18 fev. 2020.

GONCALVES AMC; et al. Prevalência de depressão e fatores associados em mulheres atendidas pela Estratégia de Saúde da Família. **J. bras. psiquiatr.** Rio de Janeiro, v. 67, n. 2, p. 101-109, June 2018. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1590/0047-2085000000192>>. Acesso em: 17 jan.2020.

HERNÁNDEZ CH; CORONEL LP; AGUILAR CJ; RODRÍGUEZ CE. Neurobiology of major depression and its pharmacologic treatment. **Rev Salud Mental.** 2016. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2015.067>>. Acesso em: 17 jan. 2020.

MARATHE, SV et al. Effects of Monoamines and Antidepressants on Astrocyte Physiology: Implications for Monoamine Hypothesis of Depression. **Journal of experimental neuroscience**, v.12, 2018, Acesso em: 18 fev. 2020.

PAN A; SUN, Q; OKEREKE OI; REXRODE KM; HU FB. Depressão e risco de morbimortalidade e acidente vascular cerebral: uma metanálise e revisão sistemática. 2011. **JAMA** 306, 1241–1249.

RESOLUÇÃO COFEN 468/2014. Atuação do enfermeiro no aconselhamento genético.

SADOCK BJ; KAPLAN HI; SADOCK VA. Sinopse da psiquiatria de Kaplan & Sadock: ciências comportamentais / psiquiatria clínica. 2007. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins.

SHADRINA M; BONDARENKO EA; SLOMINSKY PA (2018). Fatores genéticos na doença de depressão maior. **Fronteiras em psiquiatria**, 9, 334. doi: 10.3389 / fpsyt.2018.00334. Acesso em: 15 jan. 2020.

SULLIVAN PF; NEALE MC; KENDLER. Epidemiologia genética da depressão maior: revisão e metanálise. 2000. **The American Journal of Psychiatry**, 157 , 1552-1562. : 10.1176 / appi.ajp.157.10.1552.

SZYMON C, ANDREW C, JOON LEE, ANNA F, RODRIGO L. Programmatic access to bioinformatics tools from EMBL-EBI update: 2017, *Nucleic Acids Research*, Volume 45, Issue W1, 3 July 2017, Pages W550–W553, <https://doi.org/10.1093/nar/gkx273>.

THOMPSON J. D. et al. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. **Nucleic Acids Res**, v.22, n.22, p.4673-4680, 1994.

WALTHER DJ; PETER JU; BASHAMMAKH S; HÖRTNAGL H, et al. Synthesis of Serotonin by a Second Tryptophan Hydroxylase Isoform. **Science**, v. 299, n. 5603, p.76, jan. 2003. DOI:10.1126/science.1078197

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Folha informativa – Depressão. Geneva: WHO; 2018. Disponível em:<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095>. Acesso em: 17 jan.2020.

ZHANG X; NICHOLLS PJ; LAJE G, et al. A functional alternative splicing mutation in human tryptophan hydroxylase-2. *Mol. Psychiatry*, v.16, p.1169-1176, 2011. doi:10.1038/mp.2010.99.

CAPÍTULO 4

DESENVOLVIMENTO DE UMA VACINA BASEADA EM LINHAGEM *Staphylococcus aureus* RF122 CONTRA MASTITE BOVINA

DEVELOPMENT OF A VACCINE BASED ON THE *Staphylococcus aureus* RF122 STRAIN AGAINST BOVINE MASTITIS

DOI: <https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.04>

Submetido em: 24/12/2025

Revisado em: 28/01/2026

Publicado em: 21/02/2026

Tatiane Batista dos Santos

Universidade Tiradentes, Instituto de Tecnologia e Pesquisa, Aracaju-SE

<http://lattes.cnpq.br/7997717672688639>

Marianne Celestino Andrade

Universidade Tiradentes, Instituto de Tecnologia e Pesquisa, Aracaju-SE

<http://lattes.cnpq.br/9940366662825033>

Kelisson Alves Sousa

Universidade Tiradentes, Instituto de Tecnologia e Pesquisa, Aracaju-SE

<http://lattes.cnpq.br/3204626138865288>

Enzo Henrike Bitencourt de Moraes

Universidade Tiradentes, Instituto de Tecnologia e Pesquisa, Aracaju-SE

<http://lattes.cnpq.br/4184379006526319>

Pedro Henrique da Silva Rodrigues

Universidade Tiradentes, Instituto de Tecnologia e Pesquisa, Aracaju-SE

<https://lattes.cnpq.br/4918653543203001>

Victória Garcia Peres

Universidade Tiradentes, Instituto de Tecnologia e Pesquisa, Aracaju-SE

<http://lattes.cnpq.br/2209898161403692>

Lorena Emilia Sena Lopes

Universidade Tiradentes, Instituto de Tecnologia e Pesquisa, Aracaju-SE

<http://lattes.cnpq.br/5384001965243468>

Resumo

A Mastite Bovina (MB) refere-se à inflamação da glândula mamária ocasionada pela bactéria *Staphylococcus aureus* RF122. Até o momento, é controlado por meio de antimicrobianos e com ausência de uma profilaxia eficaz. Assim, o objetivo desse estudo foi desenhar uma vacina com o uso de ferramentas de bioinformática para *S. aureus* RF122. Para isso usou-se o software o *Vaxign* para obtenção de proteínas extracelulares de *S. aureus* RF122 logo após foi analisado a antigenicidade pelo *VaxyJen 2.0*, alergenicidade pelo *AlgPred*, predição de epítomos de células B pelo *Immune Epitope Data Base* (IEDB) com repetição dos parâmetros já descritos. Após seleção dos epítomos foi realizada o *docking* molecular com o receptor das células T, Toll-like-2 (TLR-2). Dessa maneira, um total de 85 proteínas foram preditas pelo *Vaxigen* e após caracterizações com o *VaxyJen 2.0*, alergenicidade pelo *AlgPred*, apenas uma seguiu para análises a SA27 (WP_001035596.1) que se trata de uma enzima de choque térmico. Subsequentes análises para a obtenção dos epítomos foi realizada e um total de oito foram identificados pelo IEDB, destes, somente três apresentaram-se antigênicos e não alergênicos e seguiram para etapa do *docking* molecular com servidor *HADDOCK 2.4*. Os epítomos apresentaram interação com o sítio ativo do TLR-2 apresentando interações de hidrogênio e hidrofóbicas indicando que os peptídeos previstos neste estudo são potencialmente capazes de ativar uma resposta imune inata. Contudo, através da bioinformática se pode buscar alvos contra MB, como a proteína SA27, tornando-se um potencial alvo no desenvolvimento vacinal.

Palavras-Chave: Bioinformática, mastite Bovina, vacina.

Abstract

Bovine Mastitis (BM) refers to inflammation of the mammary gland caused by the bacterium *Staphylococcus aureus* RF122. Currently, it is controlled through antimicrobials, but there is no effective prophylaxis. Therefore, the objective of this study was to design a vaccine using bioinformatics tools for *S. aureus* RF122. For this, the *Vaxign* software was used to obtain extracellular proteins of *S. aureus* RF122. Subsequently, antigenicity was analyzed using *VaxyJen 2.0*, allergenicity using *AlgPred*, and B-cell epitope prediction using the *Immune Epitope Data Base* (IEDB), with repetition of the parameters described above. After epitope selection, molecular docking was performed with the T-cell receptor, Toll-like receptor-2 (TLR-2). In this way, a total of 85 proteins were predicted by *Vaxigen*, and after characterization with *VaxyJen 2.0* and allergenicity by *AlgPred*, only one proceeded to analysis: SA27 (WP_001035596.1), which is a heat shock enzyme. Subsequent analyses to obtain epitopes were performed, and a total of eight were identified by IEDB. Of these, only three were antigenic and non-allergenic and proceeded to the molecular *docking* stage with the *HADDOCK 2.4* server. The epitopes showed interaction with the active site of TLR-2, exhibiting hydrogen and hydrophobic interactions, indicating that the peptides predicted in this study are potentially capable of activating an innate immune response. However, through bioinformatics, it is possible to search for targets against MB, such as the SA27 protein, making it a potential target in vaccine development.

Keywords: Bioinformatics, bovine mastitis, vaccine.

Introdução

Staphylococcus aureus RF122 é uma bactéria Gram-positiva com capacidade de secretar exotoxinas responsáveis por causar diversas doenças graves (Abril *et al.*, 2020; Ronco *et al.*, 2018). Essa linhagem afeta bovinos, resultando na redução da qualidade do

leite e ocasionando perdas econômicas significativas para fazendas e indústrias leiteiras. Além disso, pode levar à contaminação microbiana do leite e, em alguns casos, à transmissão para seres humanos (Ronco *et al.*, 2018; Zaatout, Ayachi e Kecha, 2020).

Estima-se que esse agente etiológico seja responsável por cerca de 50% dos casos de mastite. Nos Estados Unidos da América (EUA), a doença causa perdas econômicas de bilhões de dólares para a indústria de laticínios (Cobirka, Tancin e Slama, 2020; El-Sayed e Kamel, 2021). Atualmente, o controle é realizado por meio de medidas preventivas, como a adoção de procedimentos higiênicos rigorosos durante a ordenha, e do tratamento com antimicrobianos convencionais, destacando principalmente uso de antimicrobiano de origem natural. No entanto, esses tratamentos costumam apresentar limitações, como persistência da infecção, resistência bacteriana e alta recorrência (El-Sayed e Kamel, 2021; Ma *et al.*, 2022; Zaatout, Ayachi e Kecha, 2020). Além disso, o uso descontrolado de antibióticos no tratamento da mastite bovina contribui para o aumento da resistência antimicrobiana, um problema crescente que representa um desafio significativo para a saúde pública (Oliver e Murinda, 2012).

Dessa forma, a necessidade de uma buscar por métodos de profilaxia mais eficazes, como a criação de uma vacina contra o patógeno. Para essa patologia, algumas vacinas inativadas convencionais usando bactérias mortas ou vivas atenuadas estão disponíveis. Porém, hoje, é visto que a eficácia dessas abordagens tem sido insatisfatória, pois há um alto custo de número de patógenos que causam a mastite e sua heterogeneidade, altos custos de produção e baixa eficácia (Dzayee *et al.*, 2022; Ewida e Al-Hosary, 2020; Oliver e Murinda, 2012). Foi visto na literatura que vacinas baseadas em epítomos demonstrou ser promissora para várias patologias infecciosas, como infecção por *Neisseria meningitidis* e tuberculose (Bibi *et al.*, 2021; Rostamtabar *et al.*, 2019).

Dessa maneira, a bioinformática, um dos métodos de projeto de vacina multi epítopo contra doenças, fazer uma análise de dados computacionais e modelagem moleculares precisas para solucionar essa problemática, encontrando alvos de maneira mais rápida, fazendo com que haja uma troca de informações sobre os códigos biológicos e computacionais, gerenciando e integrando bases de dados aplicáveis, e construindo sistemas *in silico* para simulação de moléculas (Hashemzadeh *et al.*, 2020; Parvizpour *et al.*, 2020). Por meio da utilização desse método, é possível revelar candidatos e mecanismos relevantes na patogênese da mastite, nunca abordados na literatura científica, esclarecendo e auxiliando em formas de ações de vários princípios (Dzayee *et al.*, 2022; Parvizpour *et al.*, 2020).

Com base nessas observações, é possível perceber a grande necessidade em solucionar essa problemática ocasionada por esse determinado patógeno multirresistente. Assim, este estudo visa avaliar o uso de ferramentas de bioinformática para o desenho de vacinas para *Staphylococcus aureus* RF122, favorecendo uma melhor posição para que consiga prever uma afinidade de ligação entre moléculas, isto é, epítomos predominantes de proteínas imunogênicas em mastite em gado leiteiro e sua interação com receptor específico.

Metodologia

- **Obtenção dos antígenos de *Staphylococcus aureus***

Para a seleção de antígenos secretados de diversas linhagens de *Staphylococcus aureus*, foi utilizado o programa de filtragem *Vaxign – Vaccine Design* (<http://www.violinet.org/vaxign/>), que identifica proteínas com base em critérios pré-definidos. Este programa emprega um sistema de previsão e análise de alvos vacinais fundamentado no princípio da vacinologia reversa.

- **Análise antigênica, alergênica e não tóxica das proteínas**

Foi obtido as proteínas secretadas e em seguida foi usado o *VaxiJen v.2.0* (<http://www.ddgpharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html>) para verificar o comportamento antigênico de sequências de proteínas usando 0.4 como limiar. Além disso, foi utilizado o *AlgPred* (<http://www.imtech.res.in/raghava/algpred/index.html>) para verificar o potencial alergênico dos alvos com intuito de investigar a propriedade não alergênica e alergênica usando o limiar de -0.4. Essas análises permitiram determinar o potencial antigênico e alergênico das proteínas selecionadas.

- **Obtenção dos epítomos de células B e análise imunológicas**

Para a predição de epítomos imunodominantes de células B, foi utilizado o banco de dados *Immune Epitope Database (IEDB)* (<http://www.iedb.org>). Após a identificação dos epítomos da proteína, foram selecionadas as sequências com comprimento entre 8 e 25 resíduos de aminoácidos utilizando o método *Kolaskar & Tongaonkar Antigenicity* (Ras-Carmona *et al.*, 2022). Em seguida, essas sequências foram analisadas quanto a características importantes associadas à capacidade vacinal, utilizando as ferramentas *VaxiJen* e *AllerTOP* (https://www.ddg-pharmfac.net/allertop_test/). Além

disso, a toxicidade dos epítomos foi prevista pelo servidor ToxinPred (<http://crdd.osdd.net/raghava/toxinpred/>).

- **Concepção da construção final da vacina**

Os epítomos de células B foram incluídos e unidos pelo flexível para a construção da vacina. O ligante KK foi usado para conjugar os epítomos. O ligante utilizado confirma a separação dos epítomos individuais. O ligante KK ou bi-lisina facilita a atividade imunogênica do construto de vacina.

- **Predição de antigenicidade, alergenicidade e análise das propriedades físico-químicas da vacina formulada**

A antigenicidade da vacina candidata final foi analisada pela ferramenta *VaxiJen v2.0* (<http://www.ddg-pharmfac.net/vaxijen/VaxiJen/VaxiJen.html>), e o limiar de predição foi mantido em 0,4. O comportamento não alérgico foi previsto usando o servidor *AllerTOP v.2.0* e a toxicidade pelo *ToxinPred*. Em seguida, o servidor *ProtParam* (<https://web.expasy.org/protparam/>) foi utilizado para as várias características físico-químicas da vacina construída, como peso molecular (PM), Ponto isoelétrico (pI), Índice de instabilidade (II), Índice Alifático (IA) e Grande média de hidropatia (*GRAVY*). Além disso, também foi utilizado o servidor *SOLpro* (<http://scratch.proteomics.ics.uci.edu/>) foi usado para prever a propensão da solubilidade da proteína após a superexpressão em *Escherichia coli*.

- **Previsão, refinamento e validação da estrutura terciária da vacina candidata**

O modelo tridimensional (3D) da vacina foi previsto usando o *AlphaFold 3* (<https://alphafoldserver.com/welcome>). O *AlphaFold 3* é um servidor web para previsão de alta precisão de estruturas terciárias contendo quase todos os tipos moleculares presentes no *Protein Data Bank (PDB)*.

O refinamento da estrutura terciária é o processo de melhoria da qualidade que é uma etapa vital para o projeto de vacinas. A estrutura 3D recuperada da vacina foi refinada usando o servidor baseado na web *GalaxyRefine* (<http://galaxy.seoklab.org/refine>). Este servidor forneceu uma classificação robusta e geral, realizada por uma técnica de refinamento baseada em *CASP10*.

A estrutura refinada foi visualizada usando o *BIOVIA Discovery Studio 2019*. Além disso, a avaliação do gráfico *Ramachandran* da estrutura da proteína

purificada foi realizada usando o servidor *PROCHECK* (<https://saves.mbi.ucla.edu/>) para analisar sua qualidade geral.

- **Docking molecular - Vacina e TLR-2**

Para verificar a ancoragem entre o receptor Toll-like-2 (TLR-2) e o construto vacinal, utilizou-se o software HADDOCK 2.4 (<https://rascar.science.uu.nl/haddock2.4/submit/1>) verificando a menor pontuação. A estrutura da proteína TLR-2 (5D3I) foi obtida no *Protein Data Bank* (PDB). Antes do procedimento de docking, o ligante foi removido com o auxílio do software Discovery Studio. A visualização do docking molecular foi realizada no PyMOL.

A interação entre o receptor TLR-2 e o construto vacinal ocorreu nos aminoácidos leucina (posição 324) e asparagina (posição 379) (Koymans *et al.*, 2015). Essas interações foram analisadas com base em distâncias intermoleculares, considerando ligações de hidrogênio inferiores a 2,00 Å e interações hidrofóbicas menores que 5,00 Å, conforme identificado pelo Discovery Studio.

Resultados e Discussão

A resposta imune é direcionada a antígenos protetores no hospedeiro, desempenhando um papel crucial na proteção contra doenças infecciosas e não infecciosas (Mukherjee, Huda e Sinha Babu, 2019). Esses antígenos são amplamente reconhecidos como elementos fundamentais na produção de vacinas e são considerados marcadores biológicos relevantes para o diagnóstico de patologias, além de representarem componentes-chave na defesa do organismo contra infecções (Noor *et al.*, 2022).

Apesar dos avanços terapêuticos no combate a doenças infecciosas, os microrganismos patogênicos continuam a representar uma ameaça significativa à saúde pública. Embora as vacinas convencionais tenham sido eficazes contra determinados patógenos, infecções emergentes exigem abordagens inovadoras para o desenvolvimento de imunizantes (Clements e Casani, 2016).

Métodos tradicionais baseados no cultivo de microrganismos e na identificação de seus componentes imunogênicos são muitas vezes demorados e apresentam limitações, como a identificação exclusiva de antígenos produzidos *in vitro*. Além disso, a abundância de proteínas nem sempre se correlaciona com a imunogenicidade, e antígenos expressos *in vivo* durante a patogênese podem não ser detectados em condições laboratoriais. Essa limitação é particularmente desafiadora no caso de microrganismos

não cultiváveis (Gebre *et al.*, 2021). Nesse contexto, os avanços no sequenciamento genômico e o desenvolvimento de tecnologias biotecnológicas têm permitido o surgimento de métodos alternativos, como a vacinologia reversa, que oferece ferramentas para a identificação de antígenos promissores (Sette e Rappuoli, 2010).

A antigenicidade, que determina a capacidade de um antígeno de se ligar aos receptores das células B e T, desempenha um papel crucial na indução da resposta imune e na formação de células de memória (Vaillant, Sabir e Jan, 2024). Nesse estudo, a análise da natureza antigênica do construto vacinal foi realizada para assegurar sua interação eficaz com receptores imunológicos, garantindo sua potencialidade como candidato à vacina.

- **Obtenção dos antígenos de *Staphylococcus aureus* e propriedades da proteína**

As análises realizadas identificaram uma proteína relevante no banco de dados Vaxign – Vaccine Design, um sistema de análise especializado em armazenar antígenos protetores. Foi selecionada a proteína CP27 da linhagem *Staphylococcus aureus* RF122, conhecida como toxina-1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1/CP27/YP_415862.1/WP_001035596.1), pertencente ao grupo de superantígenos distintos (SAGs). Este antígeno foi escolhido para análises subsequentes devido às suas características não alergênicas e altamente antigênicas.

Os SAGs são conhecidos por induzir a proliferação específica de células T V β e promover a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IFN- γ , e quimiocinas CCL2 e CCL3. A liberação descontrolada desses mediadores pode levar a condições graves, como febre, erupções cutâneas, lesão de múltiplos órgãos, coma e até morte por choque severo (Noli Truant *et al.*, 2020).

Além disso, essa resposta inflamatória pode comprometer a eficácia do sistema imunológico, criando um viés para respostas Th1 ou Th17, o que dificulta o recrutamento adequado de células efetoras e prejudica a capacidade da resposta imune adaptativa de combater a infecção por *S. aureus*. Embora os efeitos exatos dos SAGs na mastite ainda não sejam completamente compreendidos, a ativação específica de células T V β em resposta a SAGs do *S. aureus* já foi bem documentada (Noli Truant *et al.*, 2022).

Dentro do contexto da vacinologia reversa, a identificação de proteínas de superfície, como a CP27, começa pelo genoma e não pelo cultivo de microrganismos.

Esse método utiliza técnicas computacionais e reconhecimento de padrões, permitindo identificar antígenos que não são acessíveis por métodos convencionais (Hajighahramani *et al.*, 2017; Parvizpour *et al.*, 2020). A CP27, por exemplo, demonstrou um papel significativo na imunogenicidade, destacando seu potencial como um componente essencial em novas vacinas. Além de acelerar o processo de construção vacinal, essa abordagem reduz o tempo necessário para o desenvolvimento, concentrando-se em análises *in silico* (Hashemzadeh *et al.*, 2020).

O uso dessa técnica não apenas aumenta a confiabilidade na detecção de antígenos, mas também contribui para o avanço da vacinologia reversa (Mukherjee, Huda e Sinha Babu, 2019). O desenvolvimento de ferramentas para a identificação de proteínas extracelulares reforça o potencial dessa metodologia como um exemplo de aplicação bem-sucedida da biotecnologia assistida por computação. Baseado nessa estratégia, a imunoinformática surge como uma área inovadora, integrando bioinformática, imunologia e vacinação. No presente estudo, a aplicação da imunoinformática demonstrou ser um recurso poderoso para validação e apoio à pesquisa, consolidando seu papel como ferramenta fundamental no avanço de projetos de vacinologia reversa (Dzayee *et al.*, 2022; Noor *et al.*, 2022).

A predição de epítomos imunodominantes possibilita o desenvolvimento de estratégias vacinais inovadoras, incluindo vacinas peptídicas, proteicas ou quiméricas. Entre elas, as vacinas quiméricas destacam-se como uma abordagem promissora, devido à sua capacidade de amplificar a resposta imune contra o alvo específico (Hajighahramani *et al.*, 2017; Koymans *et al.*, 2018).

No presente estudo, a utilização de softwares especializados permitiu a seleção de epítomos potenciais na proteína CP27, identificando três regiões promissoras para o desenho vacinal. Essas regiões demonstraram alta capacidade de ligação ao alvo, desencadeando uma cascata imunológica apropriada. Tal característica as torna ideais para a síntese de peptídeos a serem empregados na construção de uma vacina peptídica (Dzayee *et al.*, 2022).

Os resultados da análise realizada pelo servidor *Vaxign*, que abrange os 33 genomas de *Staphylococcus aureus*, estão disponíveis publicamente na página web do *Vaxign*, permitindo acesso gratuito para exploração. Entre as linhagens analisadas, a *S. aureus* RF122 destacou-se, apresentando alvos com peptídeos sinal indicando endereçamento extracelular. Dado o papel crucial dessas proteínas na patogênese,

selecionamos os alvos identificados nessa linhagem para o desenvolvimento de um desenho vacinal.

A partir da linhagem *S. aureus* RF122, foram obtidos 85 antígenos. Destes, realizamos uma análise de acordo com a localização extracelular, identificando a proteína antigênica mais relevante, bem como seu potencial de alergenicidade. Com base nesse levantamento, foi selecionado o antígeno mais promissor para a caracterização e seleção de proteínas apropriadas para o desenvolvimento vacinal.

Utilizando o servidor *VaxiJen v.2.0*, avaliamos a antigenicidade da sequência final prevista, enquanto a alergenicidade foi analisada através do *AlgPred*. Essas análises permitiram a seleção de uma proteína antigênica (com pontuação de 0.80) e não alergênica (com pontuação de -0.53834409). Os resultados da Tabela 1 demonstram a seleção de proteínas e suas isoformas para análise subsequente, com base nesses critérios.

Tabela 1: Proteínas encontradas que passaram na filtragem no *Vaxijen* e *AlgPred*.

ID	Proteína	Localização	Ant	Aler
1	WP_001125613.1	Extracelular	0.65	0.086822409
2	WP_000782469.1	Extracelular	0.60	0.66045685
3	WP_011382241.1	Extracelular	0,53	1.3339441
4	WP_000744080.1	Extracelular	0,76	0.69254625
5	WP_000953751.1	Extracelular	0.54	0.88316978
6	WP_000827752.1	Extracelular	0.51	0.60097516
7	WP_000473600.1	Extracelular	0.67	0.49793782
8	WP_000849075.1	Extracelular	0.51	1.5129988
9	WP_000239604.1	Extracelular	0.54	1.1308036
10	WP_000222258.1	Extracelular	0.55	0.25130738
11	WP_000857485.1	Extracelular	0.61	0.56181524
12	WP_001225031.	Extracelular	0.60	1.9380175
13	WP_001148141.1	Extracelular	0.44	0.57244783
14	WP_000791713.1	Extracelular	0.60	0.08817441
15	WP_000595399.1	Extracelular	0.58	0.31272599
16	WP_001088785.1	Extracelular	0.58	1.1816235
17	WP_000978189.1	Extracelular	0,65	0.9330163
18	WP_000594524.1	Extracelular	0.65	0.78139415
19	WP_000943805.1	Extracelular	0,67	0.13220252
20	WP_000916708.1	Extracelular	0.68	0.3875661
21	WP_011382305.1	Extracelular	0.53	0.30759886
22	WP_000710572.1	Extracelular	0.43	0.80411135
23	WP_000476437.1	Extracelular	0.63	0.68151788
24	WP_011382381.1	Extracelular	0.58	0.62675885
25	YP_416274.1	Extracelular	0.54	0.39807132
26	WP_000676575.1	Extracelular	0.40	1.4764424
27	WP_001035596.1	Extracelular	0.80	-0.53834409

28	WP 001039452.1	Extracelular	0.41	1.8266594
29	WP 000791410.1	Extracelular	0.61	0.19699659
30	WP 000669013.1	Extracelular	0.70	0.61062445
31	WP 011382230.1	Extracelular	0.63	-0.3072158
32	WP 000524059.1	Extracelular	0,35	0.53347796
33	WP 000769137.1	Extracelular	0.74	0.69353966
34	WP 000784031.1	Extracelular	0.79	-0.22609434
35	WP 001038860.1	Extracelular	0.49	2.4947067
36	WP 011382306.1	Extracelular	0.38	1.7320975
37	WP 000736801.1	Extracelular	0.84	0.96250669
38	WP 001225809.1	Extracelular	0.64	1.1508346
39	WP 001240826.1	Extracelular	0,53	0.75432697
40	WP 000749386.1	Extracelular	0.39	0.65840104
41	WP 000236411.1	Extracelular	0,46	0.68875073
42	WP 000725232.1	Extracelular	0.78	0.69715495
43	WP 000769839.1	Extracelular	0.59	0.76968486
44	WP 000751995.1	Extracelular	0.89	0.45909052
45	WP 000737689.1	Extracelular	0.77	0.27511375
46	WP 011382184.1	Extracelular	0.58	1.1394139
47	WP 001063564.1	Extracelular	0.51	0.55798191
48	WP 000509673.1	Extracelular	0.49	1.4591758
49	WP 000717390.1	Extracelular	0.69	0.57180381
50	WP 001032833.1	Extracelular	0.44	1.2988089
51	WP 000746599.1	Extracelular	0.78	0.81725677
52	WP 000713850.1	Extracelular	0.62	1.528861
53	WP 001044560.1	Extracelular	0.54	1.7475964
54	WP 000791585.1	Extracelular	0.51	0.60872611
55	WP 000739534.1	Extracelular	0.42	0.3878042
56	WP 011382189.1	Extracelular	0.49	1.1159722
57	WP 011382190.1	Extracelular	0.64	-0.031650407
58	WP 000751271.1	Extracelular	0.83	0.69321702
59	WP 000782623.1	Extracelular	0.61	1.3408005
60	WP 001038856.1	Extracelular	0.38	0.90723975
61	WP 000935742.1	Extracelular	0.74	1.5003263
62	WP 000877368.1	Extracelular	0.21	1.1290507
63	WP 000734805.1	Extracelular	1,18	0.063121157
64	WP 000455860.1	Extracelular	0,39	0.1311344
65	WP 000739227.1	Extracelular	0.41	1.2468353
66	WP 000737705.1	Extracelular	0,60	1.1290507
67	WP 000764692.1	Extracelular	0.67	1.1055156
68	WP 001236366.1	Extracelular	0.64	1.3155267
69	WP 011382313.1	Extracelular	0.63	0.79854474
70	WP 000863556.1	Extracelular	0.59	0.96493836
71	WP 000733430.1	Extracelular	1,19	-0.22720683
72	WP 000673053.1	Extracelular	0.65	= 1.035856
73	WP 000673032.1	Extracelular	0.64	1.0351747
74	WP 000166905.1	Extracelular	0.65	0.96227907
75	WP 000874683.1	Extracelular	0.51	0.76354715

76	WP_000841349.1	Extracelular	0,49	0.94236107
77	WP_000201397.1	Extracelular	0,75	0.24643374
78	WP_000948331.1	Extracelular	0,53	-0.053846146
79	WP_011382299.1	Extracelular	0,86	-0.31411624
80	WP_000031105.1	Extracelular	0,74	0.093494448
81	WP_011382342.1	Extracelular	0,84	-0.38744128
82	WP_011382242.1	Extracelular	1,09	0.98429966
83	WP_011382308.1	Extracelular	0,28	-0.45243987
84	WP_011382228.1	Extracelular	0,32	-57284888
85	WP_001790667.1	Extracelular	1,03	-0.035892645

Legenda: Ant Antigênicidade; Aler Alergênicidade. **Fonte:** Autores (2025).

Conforme indicado pelo resultado imunogênico, a avaliação da isoforma (WP_001035596.1) selecionada cumpriu os critérios de antigênicidade e não alergenicidade, o que sugere que a proteína selecionada neste estudo pode ser uma opção ideal para o desenvolvimento de um construto vacinal contra a mastite bovina (Figura 1).

Figura 1: Estrutura 3D da toxina-1 da síndrome do choque tóxico (TSST-1) de *Staphylococcus aureus*. PDB DOI: 10.2210/pdb4OHJ/pdb.

A



B 1- MNKLLMKFFIVSPLLLATIATGFTPVPLSSNQIHKAKASTNDNIKDLLDWYSSGSDAFT
 NSEVLDNSLGSMRIKNTDGSISLIIFSPYYSPTFSKGEKVDLNTKRTKKSQHTSEGTWIHF
 QISGVINTEKLPTPIELPLKVKVHKGKDSPLKYWPKFDKKQLAISTLDFEIRHQLTIQHCL
 YRSSDKTGGYWKITMNDGSTYQSDLSKKFEYNTEKPPINIDEIKTIEAEIN - 234

Fonte: Autoria própria (2025).

- **Obtenção dos epítopos de Células B**

Um total de oito epítopos de células B foram previstos a partir da proteína WP_001035596.1 usando a ferramenta IEDB. Os epítopos de células B são capazes de se

ligar a imunoglobulinas ou anticorpos e são conhecidos como antigênicos. Dos oito epítomos encontrados, apenas três foram distinguidos como imunogênicos e antigênicos (Tabela 2), exibindo a capacidade de ativar o sistema imunológico. Esses epítomos são Pep1 (LMKFFIVSPLLLATI), Pep5 (HFQISG) e Pep8 (RHQLTQIHGLY), sendo selecionados para as etapas subsequentes.

A avaliação da construção prevista da vacina usando o servidor VaxiJen v.2.0 apresentou antigenicidade para as sequências dos Pep1, Pep5 e Pep8, com valores de 1.0369, 1.6775 e 0.0416, respectivamente. Com base nos resultados da previsão do AllerTOP e do ToxinPred, as sequências foram submetidas a uma análise toxicológica para identificar possíveis agentes tóxicos. Ambas as sequências foram confirmadas como naturalmente alergênicas e não tóxicas (Tabela 2).

Tabela 2: Dados referentes aos peptídeos selecionados, ID de identificação, comprimento da cadeia peptídica, pontuação da imunogenicidade e de antigenicidade.

Peptídeo	Sequência	Comprimento	Ant*	Aler*	Tox*
Pep1	LMKFFIVSPLLLATI	15	1.03	NA*	NT*
Pep2	FTPVPLSSN	9	0.63	A*	NT*
Pep3	KDLLDW	6	-1.56	A*	NT*
Pep4	ISLIIFSPYYSP	14	0.90	A*	NT*
Pep5	HFQISG	6	1.67	NA*	NT*
Pep6	PTPIELPLKVKVHGKD	16	1.07	A*	NT*
Pep7	KQLAISTLD	9	0.17	A*	NT*
Pep8	RHQLTQIHGLY	11	0.04	NA*	NT*

Fonte: Autoria própria (2025).

As vacinas multiepítomo oferecem uma vantagem significativa ao induzirem tanto imunidade humoral quanto celular, sendo mais eficazes do que vacinas monovalentes. Por meio da abordagem de imunoinformática, epítomos potenciais foram analisados com base em critérios como imunogenicidade, antigenicidade, ausência de toxicidade e características físico-químicas (Hajjigharamani *et al.*, 2017). Nesse contexto, epítomos de células B foram previstos e utilizados para o desenvolvimento da construção vacinal. Esses epítomos foram projetados para se ligar ao receptor TLR-2, um passo essencial para avaliar a expressão, estabilização e dobramento do peptídeo vacinal (Noli Truant *et al.*, 2022; Vaillant, Sabir e Jan, 2024).

Adicionalmente, o uso do ligante KK em conjunto com os epítomos de células B desempenhou um papel fundamental na apresentação eficiente de cada epítomo aos anticorpos. Esse processo ocorre por meio do processamento pela protease lisossomal catepsina B, promovendo a apresentação do antígeno pelo MHC-II. Essa interação é

amplamente reconhecida como uma etapa crucial no desenvolvimento de vacinas multiepitópicas *in silico* e tem sido empregada com sucesso em projetos de vacinologia reversa (Tarrahimofrad *et al.*, 2021).

A previsão das propriedades físico-químicas do construto vacinal desempenha um papel relevante no desenvolvimento de candidatos promissores, uma vez que essas características impactam diretamente sua estabilidade e funcionalidade (Martinelli, 2022). Por exemplo, o II revelou que a proteína possui uma natureza estável após a expressão, favorecendo sua aplicabilidade. Adicionalmente, o IA e o escore GRAVY confirmaram a termoestabilidade e a hidrofílica do construto, respectivamente, indicando propriedades fundamentais para o desenho vacinal (Martinelli, 2022; Kumar *et al.*, 2023).

Com base nesses parâmetros, a proteína CP27 foi selecionada devido às suas propriedades físico-químicas aceitáveis, incluindo pI, II e hidropaticidade. Para analisar essas características, a sequência de aminoácidos da proteína foi submetida ao servidor ProtParam, que indicou um valor de pI igual a 10,68, evidenciando a natureza básica do construto vacinal (Motamedi *et al.*, 2023). Os II, determinados com base em uma escala onde valores menores que 40 indicam proteínas estáveis, apresentaram um resultado de 24 para o construto, corroborando sua estabilidade após a expressão (Asghari *et al.*, 2022). Em contrapartida, o IA foi calculado como 119, sugerindo que a proteína apresenta alta termoestabilidade, o que pode ser considerado uma consistência em condições de temperatura corpórea humana (Takano e Yutani, 2001).

No que diz respeito à hidropaticidade, o valor médio do GRAVY foi estimado em 0,175, indicando uma natureza predominantemente hidrofóbica. Esse resultado sugere que a proteína CP27 possui maior afinidade para interagir com outras proteínas, em vez de moléculas de água, favorecendo seu potencial como componente vacinal (Dzayee *et al.*, 2022; Hajjighahramani *et al.*, 2017; Noli Truant *et al.*, 2022).

Adicionalmente, o pI teórico e o II reforçam a estabilidade e a natureza básica da proteína após a expressão, evidenciando melhorias em sua capacidade de uso. Por outro lado, os dados relacionados à termoestabilidade, representados pelo IA, apontam um resultado positivo para aplicação em estudos *in vitro*. Esses resultados destacam como a combinação de termoestabilidade e hidrofílicidade, representada pelo IA e pelo GRAVY, pode fornecer insights fundamentais para o refinamento e a viabilidade de vacinas multiepitótopo (Dzayee *et al.*, 2022).

O projeto de construção da vacina levou em consideração os seguintes fatores principais: a vacina deve ser não tóxica, não alergênica, imunogênica e antigênica. Com

base nesses critérios, um construto vacinal foi gerado, ligando os três epítomos de células B aos respectivos ligantes KK correspondentes. Ao utilizar esses ligantes KK juntamente com os três epítomos, foi projetada uma construção vacinal linear com 36 aminoácidos (Tabela 3).

Diante disso, por meio da ferramenta ProtParam, observou-se que o construto vacinal atendeu a todos os parâmetros relevantes, como pI de 10.68, II de 24, IA de 119, GRAVY de 0.175, além de apresentarem antigenicidade (0.80), não serem alergênicos, não tóxicos e possuírem expressividade em sistema heterólogo (>50).

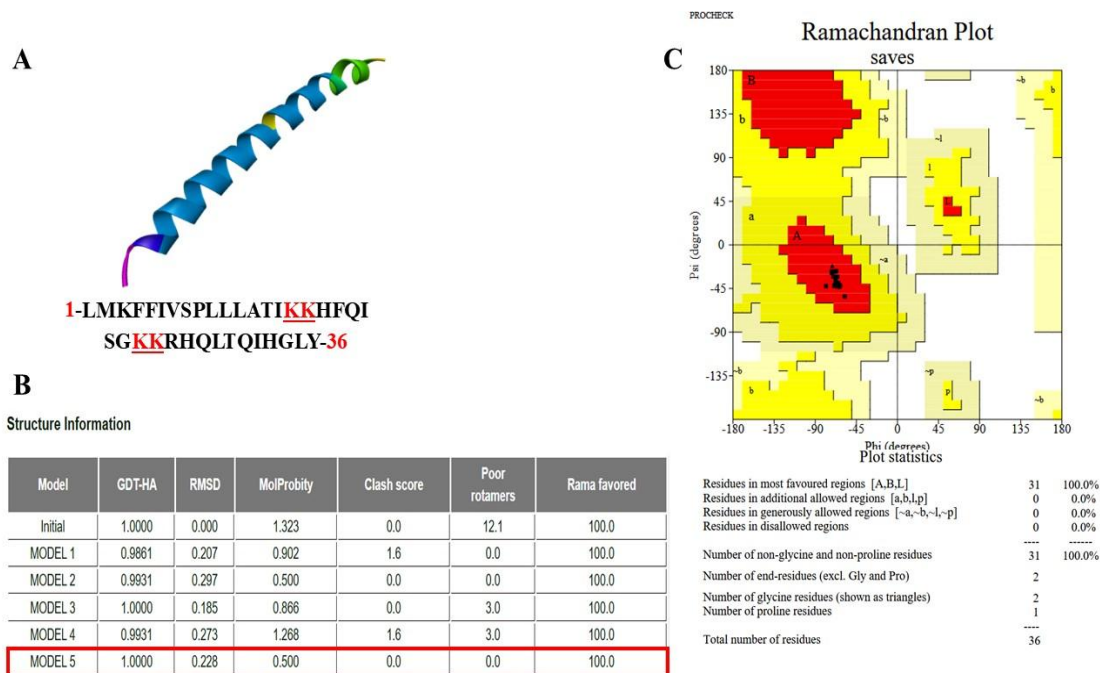
Tabela 3: Dados referentes ao construto vacinal e seus parâmetros físico-química.

Construto vacinal								
LMKFFIVSPLLLATI <u>KK</u> HFQISG <u>KK</u> RHQLTQIHGLY								
PM	pI	II	IA	GRAVY	Ant*	Aler*	Tox*	SOLpro
4236.18	10.68	24	119	0.175	0.80	Na*	NT*	0.77

Legenda: PM Peso molecular; pI Ponto isoelétrico; II Índice de instabilidade; IA Índice Alifático; GRAVY Grande média de hidropatia; Tox Toxicidade. **Fonte:** Autoria própria (2025).

A estrutura 3D da vacina gerada pelo *AlphaFold 3* e refinada pelo *GalaxyRefine* é apresentada juntamente com sua validação por meio do gráfico de *Ramachandran*. Essas análises de refinamento e validação foram empregadas para avaliar a qualidade da estrutura prevista (Figura 2). O melhor modelo selecionado entre os cinco previstos pelo *GalaxyRefine* foi o modelo 5, indicando alta similaridade em relação ao modelo inicial, conforme evidenciado pela pontuação do Teste de Distância Global – Alta Precisão (*GDT-HA*), que alcançou valores elevados, bem como pelas pontuações do *MolProbity*, que foram inferiores aos modelos iniciais, demonstrando que o processo de refinamento reduziu os erros críticos nos modelos 3D. A análise do gráfico de *Ramachandran* revelou que 100,0% dos resíduos estavam na zona favorecida, 0,0% na região permitida generosa e 0,0% na região discrepante, indicando que a qualidade geral da vacina é ótima (Figura 2).

Figura 2: Estratégias utilizadas na concepção de uma vacina multi-epítipo: (A) Estrutura da construção da vacina projetada em modelo tridimensional e sequência de aminoácidos do modelo 5 da vacina previsto pelo GalaxyRefine. Os alfabetos pretos indicam os epítipos imunodominantes de células B, enquanto os alfabetos vermelhos sublinhados representam os ligantes KK. (B) Análise do GalaxyRefine e seus cinco modelos previstos, sendo o modelo 5 selecionado. (C) Análise do gráfico de Ramachandran do modelo 5.



Fonte: A autoria própria (2025).

- **Docking molecular da vacina com receptor TLR-2**

O modelo 5 submetido ao HADDOCK 2.4 gerou cinco clusters. Após análise da menor pontuação HADDOCK, apenas o cluster 2 foi selecionado para avaliações posteriores (Tabela 4).

Tabela 4: Análise dos clusters fornecidos pelo HADDOCK seguida de sua pontuação de acoplamento.

Cluster	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Pontuação HADDOCK	-72.1	-95.5	-81.8	-87.1	-50.0	-61.0	-66.0	-70.8	-77.9

Fonte: Autoria própria (2025).

Dando sequência à análise das propriedades físico-químicas e imunológicas do construto vacinal, a interação com os receptores Toll-like (TLRs) desempenha um papel crucial no reconhecimento de proteínas bacterianas e na ativação de respostas imunológicas. Esses receptores, especialmente o TLR2, são essenciais para a indução de mediadores pró-inflamatórios, como interferons e interleucinas, fortalecendo a imunidade inata contra infecções bacterianas (Hajighahramani *et al.*, 2017).

Os TLRs interagem com estruturas específicas, como as regiões ricas em leucina (LRR, do inglês leucine-rich repeat), que conferem uma configuração estrutural em forma de fechadura, crucial para o reconhecimento molecular. Esse domínio conservado é responsável pela interação com estruturas proteicas e desempenha um papel chave em infecções bacterianas, conforme evidenciado em estudos prévios (Dey *et al.*, 2021).

No presente estudo, a vacina foi projetada para se acoplar ao TLR2, um dos receptores mais bem caracterizados. Essa escolha baseia-se na sua capacidade de ativar vias de sinalização inflamatória e mediar a expressão de peptídeos antimicrobianos, citocinas e quimiocinas, direcionando células imunológicas ao local da infecção e promovendo a resposta imune adaptativa (Hajighahramani *et al.*, 2017). A utilização do TLR2 como molécula receptora tem se mostrado eficaz em abordagens *in silico* para o desenvolvimento de vacinas contra *Staphylococcus aureus*, reforçando sua relevância no contexto deste estudo (Dey *et al.*, 2021; Hajighahramani *et al.*, 2017).

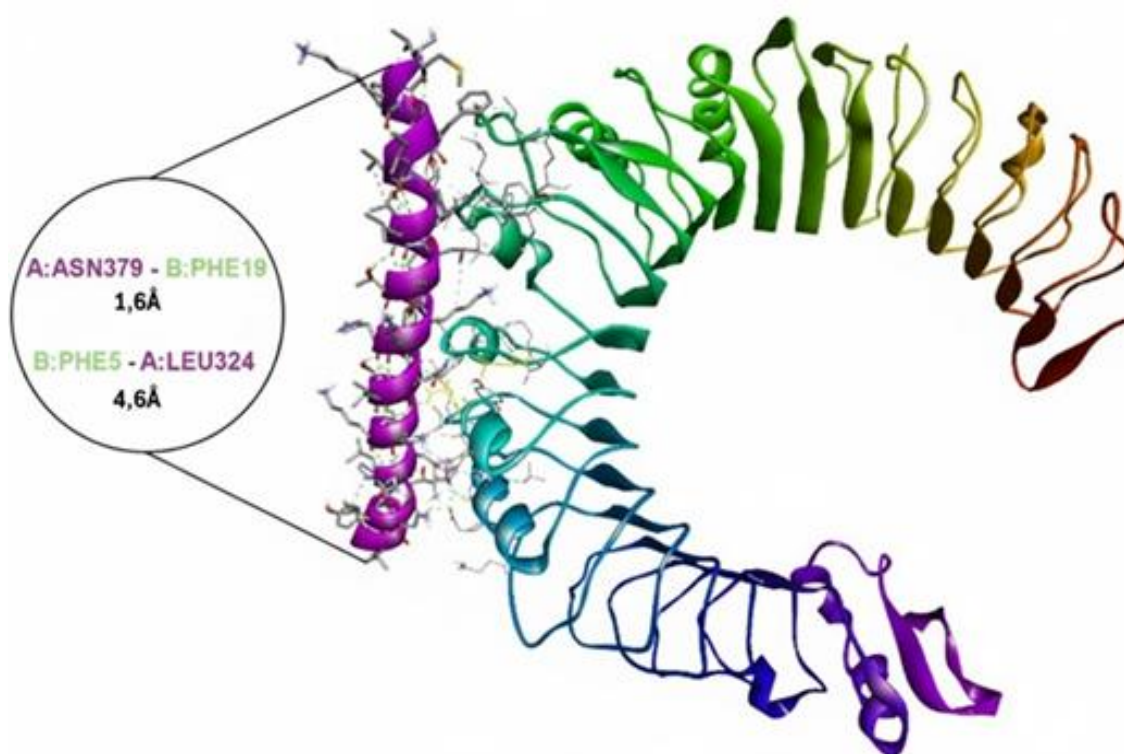
Para modelar o complexo vacina-receptor, utilizou-se o servidor HADDOCK, que revelou interações específicas entre a vacina e os resíduos Leu324 e Asn379 do TLR2. Observou-se uma ligação de hidrogênio entre os resíduos A:ASN379 e B:PHE19, com distância de 1,6 Å, e uma interação hidrofóbica entre os resíduos B:PHE5 e A:LEU324, com distância de 4,6 Å. Esses resíduos também foram identificados em estudos anteriores, mostrando interações no patch hidrofóbico contínuo do TLR2, próximo à hélice H5 e ao loop $\beta 2-\beta 3$ (Koymans *et al.*, 2015).

As interações observadas reforçam a similaridade estrutural entre os complexos SSL3-TLR2 de humanos e camundongos, evidenciando a robustez do modelo *in silico* e

a potencial eficácia do construto vacinal no desencadeamento de respostas imunológicas (Koymans *et al.*, 2018). Esses achados destacam o papel do TLR2 como uma âncora estratégica no desenho de vacinas multiepitopo e abrem novas perspectivas para o desenvolvimento de imunoterapias contra infecções bacterianas.

Para verificar uma possível interação entre o TLR-2 e a vacina, a Figura 3 apresenta o docking molecular do cluster 2, que foi escolhido por apresentar uma ligação de hidrogênio entre os resíduos de aminoácidos A:ASN379 e B:PHE19, com distância de 1,6 Å, e uma interação hidrofóbica entre os resíduos B:PHE5 e A:LEU324, com distância de 4,6 Å.

Figura 3: Docking molecular entre a vacina com o receptor TLR-2. A predição do docking molecular foi realizado usando o software HADDOCK 2.4 e a proteína TLR-2 foi obtida no PDB (5D3I) e foi preparada, anteriormente, para retirada do ligante pelo Discovery Studio. As imagens de interação foram obtidas pelo PyMOL. Previsão de interação da vacina (em roxo) com o TLR-2 (policromática).



Fonte: Aatoria própria (2025).

Considerações Finais

Atualmente, o avanço das ferramentas de imunoinformática permite explorar plataformas para o desenvolvimento de vacinas multiepítotos altamente imunogênicas, econômicas e de baixo risco, especialmente no combate à mastite bovina. No presente projeto, foram utilizados sucessivamente diferentes softwares e ferramentas de imunoinformática para o desenvolvimento de uma nova vacina multiepítoto candidata que pode ser eficaz contra infecções por *S. aureus*. Os epítotos de células B identificados mostraram elevada antigenicidade, com forte ligação ao receptor TLR2. Além disso, análises detalhadas, como a caracterização físico-química e o *docking* molecular com a molécula receptora, confirmaram o potencial da vacina para ser avaliada experimentalmente quanto à resposta imune inata.

A construção da vacina não apenas atenderá à necessidade de combater os casos crescentes de mastite bovina a nível mundial, mas também se espera que seja eficaz contra a linhagem *S. aureus* RF122. Adicionalmente, junto à eficácia, as vacinas desenvolvidas a partir desses métodos foram consideradas seguras; no entanto, estudos laboratoriais adicionais continuam sendo essenciais. A aprovação, seguida da produção em massa e da disponibilização dessas vacinas, pode proporcionar uma solução acessível e eficaz para a prevenção global da mastite bovina.

As características das vacinas desenvolvidas neste estudo estão alinhadas com esse objetivo. Os três epítotos, Pep1 (LMKFFIVSPLLLATI), Pep5 (HFQISG) e Pep8 (RHQLTQIHGLY), dos construtos projetados têm o potencial de induzir respostas imunes eficazes, e as sequências adjuvantes podem desempenhar um papel relevante no aumento da imunogenicidade dos construtos. Este estudo contribui para o entendimento do potencial das vacinas baseadas em epítotos como abordagens importantes tanto protetoras quanto terapêuticas para a imunização bacteriana. Estudos futuros avaliarão se as vacinas multiepítotos podem induzir respostas imunes e proporcionar proteção contra *Staphylococcus aureus* RF122 e outras linhagens.

Referências

ABRIL, A. G.; VILLA, T. G.; BARROS-VELÁZQUEZ, J.; CAÑAS, B.; SÁNCHEZ-PÉREZ, A.; CALO-MATA, P.; CARRERA, M. *Staphylococcus aureus* Exotoxins and Their Detection in the Dairy Industry and Mastitis. **Toxins** 2020, Vol. 12, Page 537, v. 12, n. 9, p. 537, 20 ago. 2020.

ASGHARI, A.; KORDI, B.; MALEKI, B.; MAJIDIANI, H.; SHAMS, M.; NASERIFAR, R. Neosporea caninum SRS2 protein: essential vaccination targets and biochemical features for next-generation vaccine design. *BioMed Research international* 2022; 2022.

BIBI, S.; ULLAH, I.; ZHU, B.; ADNAN, M.; LIAQAT, R.; KONG, W. B.; NIU, S. In silico analysis of epitope-based vaccine candidate against tuberculosis using reverse vaccinology. **Scientific Reports** 2021 **11:1**, v. 11, n. 1, p. 1–16, 13 jan. 2021.

CLEMENTS, B. W.; CASANI, J. A. P. Emerging and Reemerging Infectious Disease Threats. **Disasters and Public Health**, p. 245, 2016.

COBIRKA, M.; TANCIN, V.; SLAMA, P. Epidemiology and Classification of Mastitis. **Animals** 2020, **Vol. 10**, **Page 2212**, v. 10, n. 12, p. 2212, 26 nov. 2020.

DEY, J.; MAHAPATRA, S. R.; SINGH, P.; PATRO, S.; KUSHWAHA, G. S.; MISRA, N.; SUAR, M. B and T cell epitope-based peptides predicted from clumping factor protein of *Staphylococcus aureus* as vaccine targets. **Microbial Pathogenesis**, v. 160, p. 105171, 1 nov. 2021.

DZAYEE, S. A.; KHUDHUR, P. K.; MAHMOOD, A.; MARKOV, A.; MASELENO, A.; EBRAHIMPOUR GORJI, A. Computational design of a new multi-epitope vaccine using immunoinformatics approach against mastitis disease. **Animal Biotechnology**, v. 33, n. 6, p. 1359–1370, 18 nov. 2022.

EL-SAYED, A.; KAMEL, M. Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era. **Tropical Animal Health and Production** 2021 **53:2**, v. 53, n. 2, p. 1–16, 31 mar. 2021.

EWIDA, R. M.; AL-HOSARY, A. A. T. Prevalence of enterotoxins and other virulence genes of *Staphylococcus aureus* caused subclinical mastitis in dairy cows. **Veterinary World**, v. 13, n. 6, p. 1193, 1 jun. 2020.

GEBRE, M. S.; BRITO, L. A.; TOSTANOSKI, L. H.; EDWARDS, D. K.; CARFI, A.; BAROUCH, D. H. Novel approaches for vaccine development. **Cell**, v. 184, n. 6, p. 1589, 18 mar. 2021.

HAJIGHAHRAMANI, N.; NEZAFAT, N.; ESLAMI, M.; NEGAHDARIPOUR, M.; RAHMATABADI, S. S.; GHASEMI, Y. Immunoinformatics analysis and in silico designing of a novel multi-epitope peptide vaccine against *Staphylococcus aureus*. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 48, p. 83–94, 1 mar. 2017.

HASHEMZADEH, P.; GHORBANZADEH, V.; LASHGARIAN, H. E.; KHEIRANDISH, F.; DARIUSHNEJAD, H. Harnessing Bioinformatic Approaches to Design Novel Multi-epitope Subunit Vaccine Against *Leishmania infantum*. **International Journal of Peptide Research and Therapeutics**, v. 26, n. 3, p. 1417–1428, 1 set. 2020.

KOYMANS, K. J.; FEITSMA, L. J.; BISSCHOP, A.; HUIZINGA, E. G.; STRIJP, J. A. G. VAN; HAAS, C. J. C. DE; MCCARTHY, A. J. Molecular basis determining species specificity for TLR2 inhibition by staphylococcal superantigen-like protein 3 (SSL3). **Veterinary Research**, v. 49, n. 1, p. 115, 28 nov. 2018.

KOYMANS, K. J.; FEITSMA, L. J.; BRONDIJK, T. H. C.; AERTS, P. C.; LUKKIEN, E.; LÖSSL, P.; KESSEL, K. P. M. VAN; HAAS, C. J. C. DE; STRIJP, J. A. G. VAN; HUIZINGA, E. G. Structural basis for inhibition of TLR2 by staphylococcal superantigen-like protein 3 (SSL3). **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 35, p. 11018–11023, 1 set. 2015.

KUMAR, K. M. et al. Immunoinformatic exploration of a multi-epitope-based peptide vaccine candidate targeting emerging variants of SARS-CoV-2. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, p. 1251716, 2023.

MA, Q.; WEI, Y.; MENG, Z.; CHEN, Y.; ZHAO, G. Effects of Water Extract from *Artemisia argyi* Leaves on LPS-Induced Mastitis in Mice. **Animals** 2022, Vol. 12, Page 907, v. 12, n. 7, p. 907, 1 abr. 2022.

MARTINELLI, Dominic D. In silico vaccine design: A tutorial in immunoinformatics. **Healthcare Analytics**, v. 2, p. 100044, 2022.

MUKHERJEE, S.; HUDA, S.; SINHA BABU, S. P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 90, n. 1, p. e12771, 1 jul. 2019.

MOTAMEDI, H.; ALVANDI, A.; FATHOLLAHI, M.; ARI, M. M.; MORADI, S.; MORADI, J.; ABIRI, R. In silico designing and immunoinformatics analysis of a novel peptide vaccine against metallo-beta-lactamase (VIM and IMP) variants. **PloS One** 2023; 18(7): e0275237.

NOLI TRUANT, S.; MARZI, M. C. DE; SARRATEA, M. B.; ANTONOGLU, M. B.; MEO, A. P.; IANNANTUONO LÓPEZ, L. V.; FERNÁNDEZ LYNCH, M. J.; TODONE, M.; MALCHIODI, E. L.; FERNÁNDEZ, M. M. egc Superantigens Impair Monocytes/Macrophages Inducing Cell Death and Inefficient Activation. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 474389, 15 jan. 2020.

NOLI TRUANT, S.; REDOLFI, D. M.; SARRATEA, M. B.; MALCHIODI, E. L.; FERNÁNDEZ, M. M. Superantigens, a Paradox of the Immune Response. **Toxins**, v. 14, n. 11, p. 800, 18 nov. 2022.

NOOR, F.; AHMAD, S.; SALEEM, M.; ALSHAYA, H.; QASIM, M.; REHMAN, A.; EHSAN, H.; TALIB, N.; SALEEM, H.; JARDAN, Y. A. BIN; ASLAM, S. Designing a multi-epitope vaccine against *Chlamydia pneumoniae* by integrating the core proteomics, subtractive proteomics and reverse vaccinology-based immunoinformatics approaches. **Computers in Biology and Medicine**, v. 145, p. 105507, 1 jun. 2022.

OLIVER, S. P.; MURINDA, S. E. Antimicrobial resistance of mastitis pathogens. **The Veterinary clinics of North America. Food animal practice**, v. 28, n. 2, p. 165–185, jul. 2012.

PARVIZPOUR, S.; POURSEIF, M. M.; RAZMARA, J.; RAFI, M. A.; OMIDI, Y. Epitope-based vaccine design: a comprehensive overview of bioinformatics approaches. **Drug Discovery Today**, v. 25, n. 6, p. 1034–1042, 1 jun. 2020.

- RAS-CARMONA, A.; LEHMANN, A. A.; LEHMANN, P. V.; RECHE, P. A. Prediction of B cell epitopes in proteins using a novel sequence similarity-based method. **Scientific Reports** **2022 12:1**, v. 12, n. 1, p. 1–9, 12 ago. 2022.
- RONCO, T.; KLAAS, I. C.; STEGGER, M.; SVENNESEN, L.; ASTRUP, L. B.; FARRE, M.; PEDERSEN, K. Genomic investigation of *Staphylococcus aureus* isolates from bulk tank milk and dairy cows with clinical mastitis. **Veterinary Microbiology**, v. 215, p. 35–42, 1 fev. 2018.
- ROSTAMTABAR, M.; RAHMANI, A.; BAEE, M.; KARKHAH, A.; PRAJAPATI, V. K.; EBRAHIMPOUR, S.; NOURI, H. R. Development a multi-epitope driven subunit vaccine for immune response reinforcement against Serogroup B of *Neisseria meningitidis* using comprehensive immunoinformatics approaches. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 75, p. 103992, 1 nov. 2019.
- SETTE, A.; RAPPUOLI, R. Reverse Vaccinology: Developing Vaccines in the Era of Genomics. **Immunity**, v. 33, n. 4, p. 530, 29 out. 2010.
- TAKANO, K.; YUTANI, K. A new scale for side-chain contribution to protein stability based on the empirical stability analysis of mutant proteins. **Protein Engineering, Design and Selection**, v. 14, n. 8, p. 525–528, 1 ago. 2001.
- TARRAHIMOFRAD, H.; RAHIMNAHAL, S.; ZAMANI, J.; JAHANGIRIAN, E.; AMINZADEH, S. Designing a multi-epitope vaccine to provoke the robust immune response against influenza A H7N9. **Scientific Reports** **2021 11:1**, v. 11, n. 1, p. 1–22, 29 dez. 2021.
- VAILLANT, A. A. J.; SABIR, S.; JAN, A. Physiology, Immune Response. **StatPearls**, 27 jul. 2024.
- ZAATOUT, N.; AYACHI, A.; KECHA, M. Epidemiological investigation of subclinical bovine mastitis in Algeria and molecular characterization of biofilm-forming *Staphylococcus aureus*. **Tropical Animal Health and Production**, v. 52, n. 1, p. 283–292, 1 jan. 2020.

CAPÍTULO 5

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO

PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW

DOI: <https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.05>

Submetido em: 15/12/2025

Revisado em: 28/12/2025

Publicado em: 29/01/2026

AUTORES

Universidade Federal do Brasil, Faculdade de Ciências, Localidade-PE

<http://lattes.cnpq.br/>

AUTORES

Universidade Estadual do Brasil, Centro de Ciências, Localidade-PB

<https://orcid.org/>

AUTORES

Instituto Federal do Brasil, Departamento de Ciências, Localidade-SE

<http://lattes.cnpq.br/>

Resumo

Texto

Palavras-chave: Words.

Abstract

Texto

Keywords: Words.

Introdução

Aqui começa sua publicação e história de sucesso.

CAPÍTULO 6

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO

PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW

DOI: <https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.06>

Submetido em: 15/12/2025

Revisado em: 28/12/2025

Publicado em: 29/01/2026

AUTORES

Universidade Federal do Brasil, Faculdade de Ciências, Localidade-PE

<http://lattes.cnpq.br/>

AUTORES

Universidade Estadual do Brasil, Centro de Ciências, Localidade-PB

<https://orcid.org/>

AUTORES

Instituto Federal do Brasil, Departamento de Ciências, Localidade-SE

<http://lattes.cnpq.br/>

Resumo

Texto

Palavras-chave: Words.

Abstract

Texto

Keywords: Words.

Introdução

Aqui começa sua publicação e história de sucesso.

CAPÍTULO 7

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO

PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW

DOI: <https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.07>

Submetido em: 15/12/2025

Revisado em: 28/12/2025

Publicado em: 29/01/2026

AUTORES

Universidade Federal do Brasil, Faculdade de Ciências, Localidade-PE

<http://lattes.cnpq.br/>

AUTORES

Universidade Estadual do Brasil, Centro de Ciências, Localidade-PB

<https://orcid.org/>

AUTORES

Instituto Federal do Brasil, Departamento de Ciências, Localidade-SE

<http://lattes.cnpq.br/>

Resumo

Texto

Palavras-chave: Words.

Abstract

Texto

Keywords: Words.

Introdução

Aqui começa sua publicação e história de sucesso.

CAPÍTULO 8

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO

PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW

DOI: <https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.08>

Submetido em: 15/12/2025

Revisado em: 28/12/2025

Publicado em: 29/01/2026

AUTORES

Universidade Federal do Brasil, Faculdade de Ciências, Localidade-PE

<http://lattes.cnpq.br/>

AUTORES

Universidade Estadual do Brasil, Centro de Ciências, Localidade-PB

<https://orcid.org/>

AUTORES

Instituto Federal do Brasil, Departamento de Ciências, Localidade-SE

<http://lattes.cnpq.br/>

Resumo

Texto

Palavras-chave: Words.

Abstract

Texto

Keywords: Words.

Introdução

Aqui começa sua publicação e história de sucesso.

CAPÍTULO 9

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO

PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW

DOI: <https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.09>

Submetido em: 15/12/2025

Revisado em: 28/12/2025

Publicado em: 29/01/2026

AUTORES

Universidade Federal do Brasil, Faculdade de Ciências, Localidade-PE

<http://lattes.cnpq.br/>

AUTORES

Universidade Estadual do Brasil, Centro de Ciências, Localidade-PB

<https://orcid.org/>

AUTORES

Instituto Federal do Brasil, Departamento de Ciências, Localidade-SE

<http://lattes.cnpq.br/>

Resumo

Texto

Palavras-chave: Words.

Abstract

Texto

Keywords: Words.

Introdução

Aqui começa sua publicação e história de sucesso.

CAPÍTULO 10

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO

PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW

DOI: <https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.10>

Submetido em: 15/12/2025

Revisado em: 28/12/2025

Publicado em: 29/01/2026

AUTORES

Universidade Federal do Brasil, Faculdade de Ciências, Localidade-PE

<http://lattes.cnpq.br/>

AUTORES

Universidade Estadual do Brasil, Centro de Ciências, Localidade-PB

<https://orcid.org/>

AUTORES

Instituto Federal do Brasil, Departamento de Ciências, Localidade-SE

<http://lattes.cnpq.br/>

Resumo

Texto

Palavras-chave: Words.

Abstract

Texto

Keywords: Words.

Introdução

Aqui começa sua publicação e história de sucesso.

CAPÍTULO 11

PUBLIQUE COM A SCIENCE EM FLUXO CONTÍNUO

PUBLISH WITH SCIENCE IN CONTINUOUS FLOW

DOI: <https://doi.org/10.56001/26.9786501906539.11>

Submetido em: 15/12/2025

Revisado em: 28/12/2025

Publicado em: 29/01/2026

AUTORES

Universidade Federal do Brasil, Faculdade de Ciências, Localidade-PE

<http://lattes.cnpq.br/>

AUTORES

Universidade Estadual do Brasil, Centro de Ciências, Localidade-PB

<https://orcid.org/>

AUTORES

Instituto Federal do Brasil, Departamento de Ciências, Localidade-SE

<http://lattes.cnpq.br/>

Resumo

Texto

Palavras-chave: Words.

Abstract

Texto

Keywords: Words.

Introdução

Aqui começa sua publicação e história de sucesso.

SOBRE OS ORGANIZADORES DO LIVRO DADOS CNPQ:

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos



Possui Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (2003) e Mestrado em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Norte (2006). Doutor em Biotecnologia pela RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia (2013), Área de Concentração Biotecnologia em Saúde atuando principalmente com pesquisa relacionada a genética do câncer de mama. Participou como Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial Nível 3 de relevantes projetos tais como: Projeto Genoma *Anopheles darlingi* (de 02/2008 a 02/2009); e Isolamento de genes de interesse biotecnológico para a agricultura (de 08/2009 a 12/2009). Atualmente é Professor Adjunto III da Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, do Centro de Educação e Saúde onde é Líder do Grupo de Pesquisa BASE (Biotecnologia Aplicada à Saúde e Educação) e colaborador em ensino e pesquisa da UFRPE, UFRN e EMBRAPA-CNPA. Tem experiência nas diversas áreas da Genética, Fisiologia Molecular, Microbiologia e Bioquímica com ênfase em Genética Molecular e de Microrganismos, Plantas e Animais, Biologia Molecular e Biotecnologia Industrial. Atua em projetos versando principalmente sobre os seguintes temas: Metagenômica, Carcinogênese, Monitoramento Ambiental e Genética Molecular, Marcadores Moleculares Genéticos, Polimorfismos Genéticos, Bioinformática, Biodegradação, Biotecnologia Industrial e Aplicada, Sequenciamento de DNA, Nutrigenômica, Farmacogenômica, Genética na Enfermagem e Educação.

Pós-Dra. Carliane Rebeca Coelho da Silva



Possui Graduação em Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco apresentando monografia na área de genética com enfoque em transgenia. Mestrado em Melhoramento Genético de Plantas pela Universidade Federal do Rural de Pernambuco com dissertação na área de melhoramento genético com enfoque em técnicas de imunodeteção. Doutora em Biotecnologia pela RENORBIO (Rede Nordeste de Biotecnologia, Área de Concentração Biotecnologia em Agropecuária) atuando principalmente com tema relacionado a transgenia de plantas. Pós-doutorado em Biotecnologia com concentração na área de Biotecnologia em Agropecuária. Atua com linhas de pesquisa focalizadas nas áreas de defesa de plantas contra estresses bióticos e abióticos, com suporte de ferramentas biotecnológicas e do melhoramento genético. Tem experiência na área de Engenharia Genética, com ênfase em isolamento de genes, expressão em plantas, melhoramento genético de plantas via transgenia, marcadores moleculares e com práticas de transformação de plantas via "ovary drip". Tem experiência na área de genética molecular, com ênfase nos estudos de transcritos, expressão diferencial e expressão gênica. Integra uma equipe com pesquisadores de diferentes instituições como Embrapa Algodão, UFRPE, UEPB e UFPB, participando de diversos projetos com enfoque no melhoramento de plantas.

Prof. Dr. Rafael Trindade Maia



Graduação em Licenciatura Plena Em Ciências Biológicas pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (2005), mestrado em Genética, Conservação e Biologia Evolutiva pelo Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (2008) e doutorado em Biologia Animal pela Universidade Federal de Pernambuco (2013). Foi professor substituto do departamento de biologia da Universidade Federal Rural de Pernambuco (2010). Tem experiência no ensino fundamental II, ensino médio e cursos pré-Enem. Atualmente é professor do Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido (CDSA) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). É docente do mestrado no Programa de Pós-graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia de Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) e do Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular (UFPB). Tem experiência com genética de populações, filogenia, bioinformática, docking molecular, modelagem e dinâmica molecular de proteínas. Atua na área de ensino de ciências e biologia. Lidera os grupos de pesquisa Biologia

SOBRE OS ORGANIZADORES DO LIVRO

Computacional e Teórica (BCT) e Ensino de Ciências e Biologia (ECB). É editor acadêmico e revisor dos periódicos Asian Journal of Biotechnology and Genetic Engineering, da Revista Thema, do Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, da Molecular Biotechnology, Molecular Diversity e da Editora internacional de livros científicos IntechOpen.

BIOINFORMÁTICA UMA CIÊNCIA SEM FRONTEIRAS

“Esperamos que tenham aproveitado todos os trabalhos disponíveis na íntegra e gratuitos para seu conhecimento e consulta.

Esta obra objetivou ampliar os seus horizontes sobre a temática proposta além dos muros acadêmicos, proporcionando uma visão mais realista, ampla e multidisciplinar desta área de estudo seus impactos e descobertas.

Os livros da Science compreendem do conhecimento mais simples ao mais complexo, do mais acadêmico ao mais aplicado, procurando sempre a socialização global com conhecimento científico respaldado e de qualidade, para que a sociedade possa se beneficiar em todos os sentidos.

Agradecemos o seu interesse em chegar até o final deste livro na busca por conhecimento. Aguardem novos títulos e eventos da Editora Science sempre comprometida com a qualidade e o sucesso da sua publicação.”

PARA MAIS INFORMAÇÕES E OBRAS DA EDITORA SCIENCE ACESSE:

www.editorascience.com.br

Siga nossas redes sociais e amplie o alcance dos nossos livros:

Facebook: <http://www.facebook.com/editorascience>

Instagram: <https://www.instagram.com/editorascience>



Todos os Direitos Reservados

