JNT FACIT BUSINESS AND TECHNOLOGY JOURNAL
ISSN: 2526-4281 - ANO 2026 - MÊS DE OUTUBRO
Ed. 78. Vol. 2 - Págs. 355-372
DOI: 10.5281/zenodo.23475076



CAPES

CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

QUALIS A2



ANÁLISE IN SILICO DE PNPLA3, TM6SF2, PPARG E SREBF1 NA FISIOPATOLOGIA DA MASLD[1]

IN SILICO ANALYSIS OF PNPLA3, TM6SF2, PPARG AND SREBF1 IN MASLD PATHOPHYSIOLOGY

Kananda Silva dos SANTOS
Centro Universitário Uninovafapi – Afya
E-mail: skananda687@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0009-0000-5818-9641

Mariana Saraiva da SILVA
Centro Universitário Uninovafapi – Afya
E-mail: Marianasaraiva278@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0009-0001-2853-4173

Horllan Matteus do Espírito Santo MAGALHÃES
Centro Universitário Uninovafapi – Afya
E-mail: Hor.llan03@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0009-0001-4361-9781

Cicero Ramon da Silva COSTA
Centro Universitário Uninovafapi – Afya
E-mail: ciceroramon700@gmail.com
ORCID: http://orcid.org/0009-0008-5160-8522

Tacyana Pires de Carvalho COSTA
Centro Universitário Uninovafapi – Afya
E-mail: tacyana.carvalho@afya.com.br
ORCID: http://orcid.org/0000-0001-8106-5444

RESUMO

A Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) constitui uma das principais causas de doença hepática crônica em nível mundial, representando um importante problema de saúde pública. Fatores genéticos desempenham papel relevante na suscetibilidade, progressão e heterogeneidade clínica da doença. Entre os genes mais frequentemente associados à fisiopatologia da MASLD destacam-se PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1, envolvidos em vias relacionadas ao metabolismo lipídico e à homeostase energética. O presente estudo teve como objetivo realizar uma análise in silico desses genes, investigando suas funções biológicas, redes de interação proteína-proteína e possíveis contribuições

[1] COMO CITAR: (ABNT): SANTOS, K. S.; SILVA, M. S.; MAGALHÃES, H. M. E. S.; COSTA, C. R. S.; COSTA, T. P. C. Análise in Silico de PNPLA3, TM6SF2, PPARG E SREBF1 na Fisiopatologia da MASLD. **JNT Facit Business and Technology Journal.** Qualis A2. ISSN: 2526-4281, Mês de Outubro de 2026 - Ed. 78. VOL. 02. Págs. 355-372. Disponível: http://revistas.faculdadefacit.edu.br. Acesso em: ___/___/___.

para os mecanismos moleculares envolvidos na MASLD. As análises foram conduzidas utilizando bases de dados públicas, incluindo NCBI Gene, GeneCards, UniProt, STRING e AlphaFold DB. Foram avaliadas informações funcionais, redes de interação molecular, enriquecimento funcional baseado em Gene Ontology e modelos estruturais preditos das proteínas codificadas. Os resultados demonstraram que os genes avaliados participam de processos relacionados ao metabolismo de triglicerídeos, regulação do metabolismo lipídico, secreção de lipoproteínas, sensibilidade à insulina e lipogênese hepática. As análises de interação molecular evidenciaram conectividade funcional entre vias relevantes para a fisiopatologia da MASLD, enquanto o enriquecimento funcional reforçou a participação desses genes em processos biológicos associados à doença. Conclui-se que PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1 atuam de forma complementar na regulação da homeostase lipídica hepática e em mecanismos moleculares relacionados ao desenvolvimento e progressão da MASLD. Os achados contribuem para a compreensão dos aspectos moleculares da doença e fornecem subsídios para futuras investigações experimentais.

Palavras-chave: MASLD. PNPLA3. TM6SF2. PPARG. SREBF1.

ABSTRACT

Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) is one of the leading causes of chronic liver disease worldwide, representing a major public health problem. Genetic factors play a significant role in the susceptibility, progression, and clinical heterogeneity of the disease. Among the genes most frequently associated with the pathophysiology of MASLD are PNPLA3, TM6SF2, PPARG, and SREBF1, which are involved in pathways related to lipid metabolism and energy homeostasis. This study aimed to perform an in silico analysis of these genes, investigating their biological functions, protein-protein interaction networks, and potential contributions to the molecular mechanisms involved in MASLD. The analyses were conducted using public databases, including NCBI Gene, GeneCards, UniProt, STRING, and AlphaFold DB. Functional information, molecular interaction networks, functional enrichment based on Gene Ontology, and predicted structural models of the encoded proteins were evaluated. The results demonstrated that the evaluated genes participate in processes related to triglyceride metabolism, regulation of lipid metabolism, lipoprotein secretion, insulin sensitivity, and hepatic lipogenesis. Molecular interaction analyses showed functional connectivity between pathways

relevant to the pathophysiology of MASLD, while functional enrichment reinforced the involvement of these genes in biological processes associated with the disease. It is concluded that PNPLA3, TM6SF2, PPARG, and SREBF1 act in a complementary manner in the regulation of hepatic lipid homeostasis and in molecular mechanisms related to the development and progression of MASLD. The findings contribute to the understanding of the molecular aspects of the disease and provide insights for future experimental investigations.

Keywords: MASLD. PNPLA3. TM6SF2. PPARG. SREBF1.

INTRODUÇÃO

A Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD) representa uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. Caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de lipídeos nos hepatócitos podendo evoluir para inflamação lobular, graus variáveis de fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (Loomba; Sanyal, 2013; Wang *et al.*, 2026). Sua prevalência está associada à obesidade, ao diabetes mellitus tipo 2 e à síndrome metabólica (Miller; Mccauley; Dunham-Snary, 2025).

A fisiopatologia da MASLD envolve múltiplos mecanismos moleculares, incluindo resistência à insulina, aumento da lipogênese *de novo*, alterações na oxidação de ácidos graxos e processos inflamatórios crônicos. Evidências crescentes indicam que fatores genéticos desempenham papel fundamental na susceptibilidade individual à doença e em sua progressão clínica (Eslam; George, 2020).

Entre os principais genes associados à MASLD destacam-se PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1. Esses genes participam de vias relacionadas ao metabolismo lipídico, armazenamento de triglicerídeos, secreção de lipoproteínas e regulação transcricional do metabolismo hepático. Alterações em sua expressão ou função podem favorecer o desenvolvimento e a progressão da esteatose hepática (Wang *et al.*, 2026).

O avanço da bioinformática possibilitou a identificação de redes moleculares, proteínas associadas e processos biológicos envolvidos em diferentes doenças. A integração de bancos de dados genômicos e proteômicos permite compreender de forma mais abrangente as interações celulares que contribuem para a fisiopatologia da MASLD.

Este estudo teve como objetivo investigar os genes PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1 por meio de uma abordagem *in silico*, caracterizando suas funções

biológicas, redes de interação proteína-proteína e processos moleculares associados à Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD), visando contribuir para a compreensão dos mecanismos genéticos envolvidos na fisiopatologia da doença.

METODOLOGIA

O presente estudo caracterizou-se como uma pesquisa exploratória, descritiva e documental, de abordagem qualitativa e *in silico*. O percurso metodológico consistiu inicialmente na seleção dos genes PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1 devido à sua reconhecida relevância no metabolismo lipídico e na fisiopatologia da Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD), sendo essa escolha fundamentada na literatura científica disponível.

Em seguida, as informações genéticas e estruturais, incluindo nomenclatura oficial, localização cromossômica e funções biológicas descritas, foram obtidas na plataforma NCBI Gene (NCBI GENE, 2026), enquanto as sequências proteicas correspondentes foram coletadas no banco de dados UniProt (UNIPROT CONSORTIUM, 2025).

A caracterização funcional dos genes e a identificação de vias biológicas associadas foram realizadas por meio das plataformas GeneCards (GENECARDS, 2026) e UniProt (UNIPROT CONSORTIUM, 2025). Posteriormente, foi construída uma rede de interação proteína-proteína utilizando a plataforma STRING (*Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins*) (Jensen *et al.*, 2009), adotando-se escore mínimo de confiança de 0,400. Foram consideradas como fontes de interação as evidências experimentais e as associações baseadas em coexpressão gênica, com o objetivo de identificar relações funcionais e moleculares entre os genes analisados.

A análise de enriquecimento funcional baseada na Ontologia Gênica (*Gene Ontology*) foi realizada por meio dos recursos nativos da plataforma STRING (Jensen *et al.*, 2009), considerando a categoria Processos Biológicos. Para correção de múltiplos testes, foi empregado o método de Benjamini-Hochberg (Benjamini; Hochberg, 1995), sendo considerados significativos os termos com *False Discovery Rate* (FDR) inferior a 0,05.

As estruturas tridimensionais preditas das proteínas codificadas pelos genes estudados foram obtidas no *AlphaFold Protein Structure Database* (JUMPER *et al.*, 2021) a partir dos respectivos identificadores UniProtKB (UNIPROT CONSORTIUM, 2025). A análise estrutural foi realizada de forma qualitativa, considerando os valores de pLDDT (*predicted Local Distance Difference Test*) para avaliação da confiabilidade

local das predições, sendo valores superiores a 70 interpretados como indicativos de maior confiabilidade estrutural.

Por fim, os resultados funcionais, estruturais e de interação molecular foram organizados em tabelas e figuras e interpretados de forma integrada à literatura científica relacionada ao metabolismo lipídico, à genética molecular e à fisiopatologia da MASLD.

RESULTADOS

Perfil Funcional dos Genes Associados à MASLD

Os genes PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1 desempenham papéis centrais em processos relacionados ao metabolismo hepático e à homeostase lipídica. A caracterização funcional evidenciou o envolvimento desses genes em mecanismos associados ao metabolismo de triglicerídeos, armazenamento lipídico, secreção de lipoproteínas, regulação transcricional da lipogênese e sensibilidade à insulina. Em conjunto, essas funções reforçam a relevância desses genes na fisiopatologia da Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD).

O gene PNPLA3 apresentou associação com mecanismos de remodelamento lipídico e metabolismo de triglicerídeos. O gene TM6SF2 mostrou envolvimento em processos relacionados à secreção de lipoproteínas e ao metabolismo hepático de lipídios. Por sua vez, PPARG desempenha papel fundamental na diferenciação adipocitária, na regulação da sensibilidade à insulina e na homeostase energética. Já SREBF1 atua como regulador transcricional de genes envolvidos na síntese de ácidos graxos e colesterol, contribuindo para o controle da lipogênese hepática.

A Tabela 1 sintetiza as principais características genéticas e funcionais dos genes PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1, incluindo localização cromossômica, proteína codificada e participação em processos biológicos relevantes para a fisiopatologia da MASLD.

De forma integrada, os dados demonstram que os genes analisados atuam em diferentes etapas da regulação metabólica hepática. Embora exerçam funções distintas, todos convergem para mecanismos relacionados ao armazenamento, transporte, síntese e utilização de lipídios, sustentando sua importância nos processos fisiopatológicos associados à MASLD.

Tabela 1: Características genéticas e funcionais dos genes PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1.

Gene	Nome oficial completo	Localização cromossômica	Função biológica (resumo NCI)	Proteína codificada	ID NCBI Gene	ID UniProt (Fasta)
PNPLA3	Patatin like phospholipase domain containing 3.	22q13.31	Atua na quebra de triglicerídeos no fígado e tecido adiposo; variantes genéticas estão fortemente ligadas ao acúmulo de gordura hepática.	Proteína 3 contendo domínio de fosfolipase semelhante à patatina.	80339	Q9NST1
TM6SF2	Transmembrane 6 superfamily member 2.	19p13.11	Regula a montagem, secreção e transporte de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) para fora do fígado.	Membro da superfamília Transmembrana 6 2.	53345	Q9BZW4
PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma.	3p25.2	Controla a captação de ácidos graxos, a diferenciação das células de gordura (adipócitos) e a sensibilidade à insulina.	Receptor Gama Ativado por Proliferador de Peroxissoma - PPARgama.	5468	P37231
SREBF1	Sterol regulatory element-binding transcription factor 1.	17p11.2	Ativa a transcrição de enzimas responsáveis pela síntese de novos lipídios (lipogênese de novo) dentro dos hepatócitos.	SREBP-1 (Proteína 1 de Ligação ao Elemento Regulador de Esteróis).	6720	P36956

Fonte: elaborado pelos autores (2026), com base em dados do NCBI Gene e UniProt.

Redes de Interação Proteína-Proteína (PPI)

A análise realizada por meio da plataforma STRING permitiu identificar redes de interação proteína-proteína associadas aos genes estudados. Os parceiros funcionais identificados apresentaram elevada conectividade em vias relacionadas ao metabolismo lipídico, transporte de lipídios, homeostase energética e regulação metabólica hepática. A Tabela 2 apresenta uma seleção dos principais parceiros funcionais identificados para cada gene, considerando as interações com maiores escores de confiança na plataforma.

Tabela 2: Principais parceiros funcionais identificados nas redes de interação proteína-proteína dos genes PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1 utilizando a plataforma STRING.

Gene Alvo	Parceiro Funcional	Escore de Confiança Combinada	Função Biológica / Relação com a MASLD
PNPLA3	LIPC LPL GPT LIPG	0,956 0,940 0,929 0,924	Lipase triaciglicerol hepática; hidrólise lipídica. Lipase lipoproteica central no metabolismo de triglicerídeos. Alanina aminotransferase; marcador de lesão hepática. Lipase endotelial; fosfolipase e lipase triglicerídea.
TM6SF2	HAPLN4 PNPLA3	0,972 0,916	Proteína de ligação a hialuronano e proteoglicano. Interator direto; enzima com atividade lipase.
	HSD17B13 APOB	0,881 0,654	Hidroxiesteroide 17-beta desidrogenase 13. Apolipoproteína B-100; montagem e secreção de VLDL.
PPARG	PPARGC1A NCOR1 SIRT1 RELA	0,999 0,999 0,998 0,998	Coativador 1-alfa do receptor gama; biogênese mitocondrial. Correpressor do receptor nuclear 1; prevenção transcricional. Sirtuína-1; desacetilase sensora do estado energético. Subunidade p65 do NF-κB; marcador de via inflamatória.
SREBF1	SCAP PPARGC1B FASN ACACA	0,998 0,985 0,983 0,981	Proteína de ativação de clivagem do SREBP no RE. Coativador transcricional do receptor gama 1-beta. Ácido graxo sintase; enzima da lipogênese *de novo*. Acetil-CoA carboxilase 1; etapa limitante da síntese lipídica.

Fonte: Dados extraídos da plataforma STRING-DB (2026); elaborado pelo autor (2026).

A análise das redes de interação demonstrou que PNPLA3 está funcionalmente associado a proteínas envolvidas no metabolismo de triglicerídeos e na dinâmica das gotículas lipídicas. TM6SF2 apresentou conexões com proteínas relacionadas ao transporte e à secreção de lipoproteínas. Para PPARG foram identificadas interações com reguladores da homeostase energética, metabolismo celular e sinalização inflamatória. Já SREBF1 apresentou associações com proteínas diretamente envolvidas na lipogênese e na biossíntese de colesterol. Em conjunto, essas interações evidenciam a participação dos genes estudados em vias metabólicas complementares relacionadas à fisiopatologia da MASLD.

Figura 1: Redes de interação proteína-proteína obtidas na plataforma STRING para os genes PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1, evidenciando os principais parceiros funcionais associados ao metabolismo lipídico e à regulação metabólica hepática.

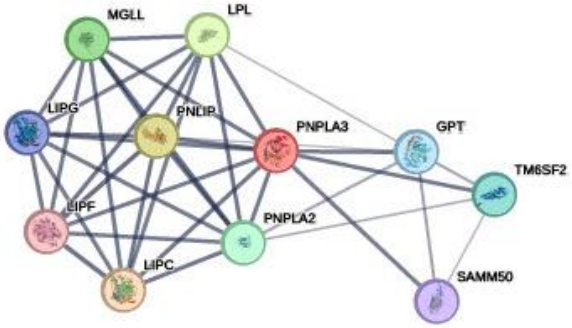


Figura 1-A

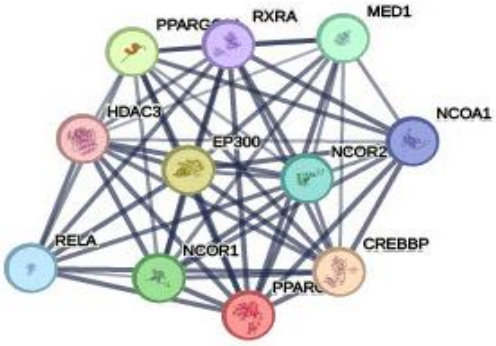


Figura 1-C

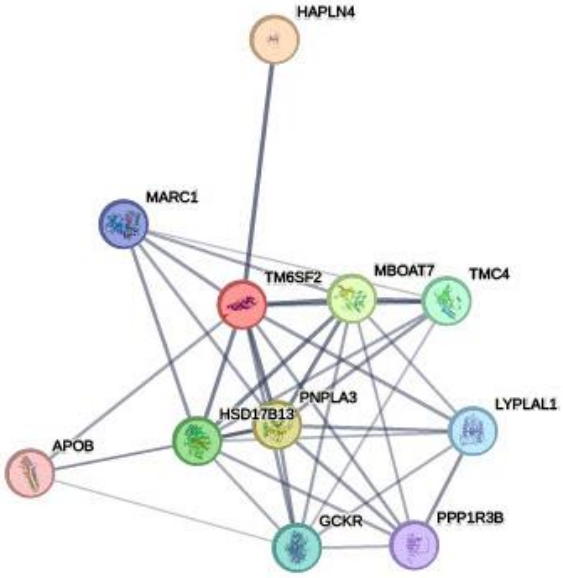


Figura 1-B

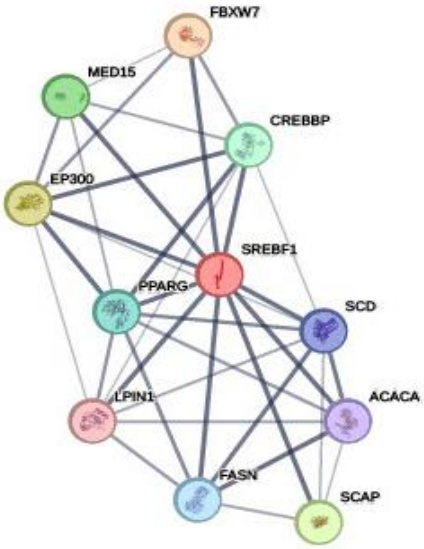


Figura 1-D

Fonte: STRING-DB acessado em 15/09/2026; elaborado pelo autor na ferramenta Power Point (2026).

Figura 2: Modelagem tridimensional da estrutura terciária predita por ferramentas computacionais para as proteínas associadas ao metabolismo lipídico na MASLD: (A) PNPLA3, (B) TM6SF2, (C) PPARG e (D) SREBF1. Nota: Regiões representadas em azul escuro correspondem a maiores valores de pLDDT (Predicted Local Distance Difference Test), indicando maior confiabilidade da predição estrutural.

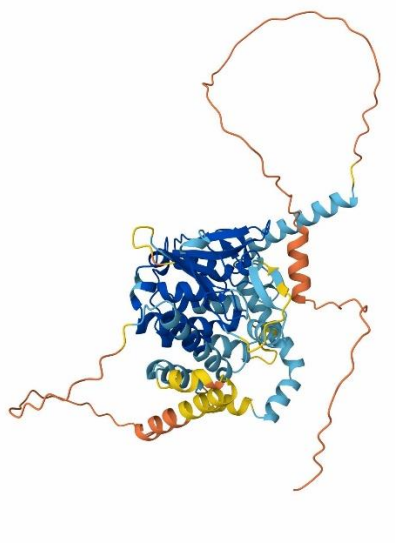


Figura 2-A

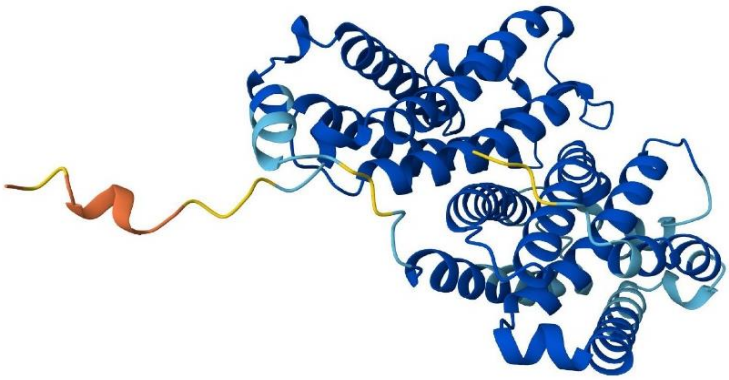


Figura 2-B

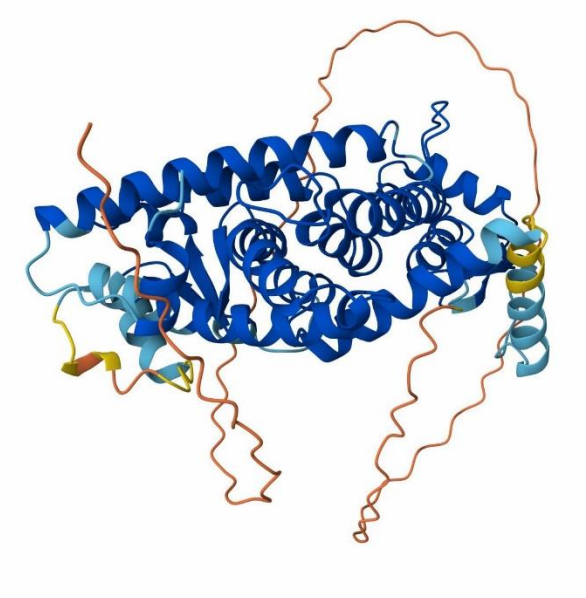


Figura 2-C

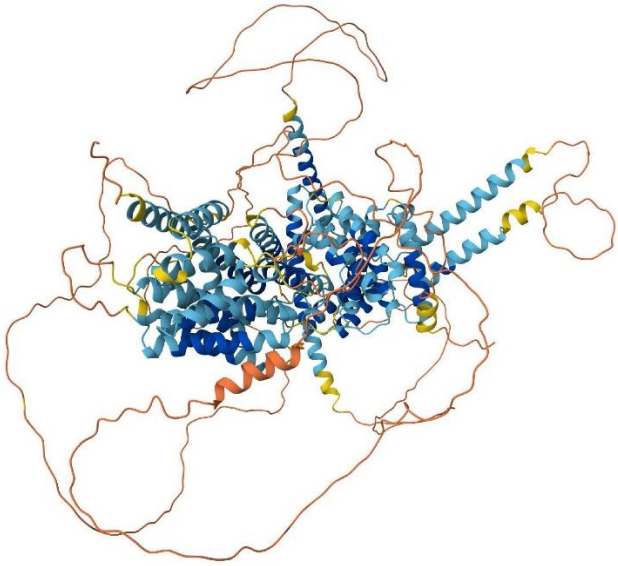


Figura 2-D

Fonte: AlphaFold DB/UniProt acessado em 15/09/2026; elaborado pelo autor na ferramenta Power Point (2026).

De forma complementar, foram analisadas representações estruturais das proteínas codificadas pelos genes estudados, permitindo a visualização de características tridimensionais preditas e regiões com diferentes níveis de confiabilidade estrutural.

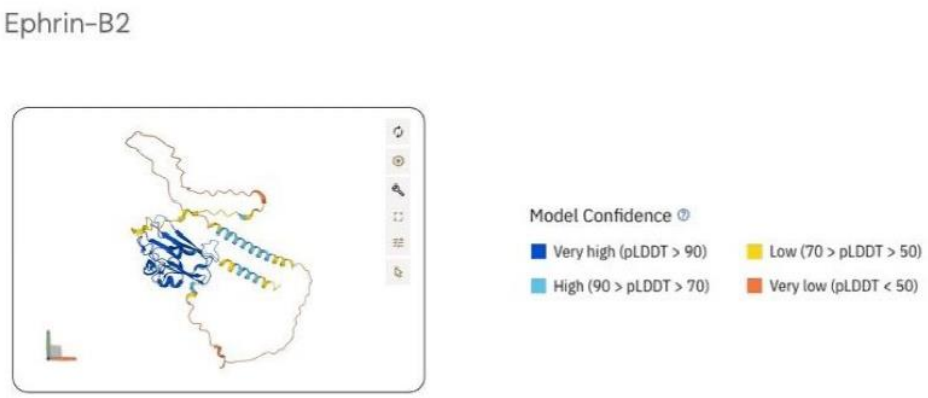
A análise da estrutura tridimensional da PNPLA3 (figura 2-A) evidenciou a presença de hélices α hidrofóbicas associadas à membrana do retículo endoplasmático entrando em contato direto com gotículas lipídicas, e um domínio patatin-like N-terminal que induz a serina catalítica à hidrólise de triglicerídeos. Além disso, observou-se uma organização estrutural compatível com funções relacionadas ao metabolismo lipídico.

A modelagem tridimensional da TM6SF2 (figura 2-B) evidenciou a presença de múltiplos domínios transmembrana organizados em α-hélices, com regiões de maior confiança estrutural coincidentes com zonas hidrofóbicas associadas à bicamada lipídica. Observou-se ainda um padrão estrutural compatível com proteínas de membrana envolvidas em processos intracelulares de transporte lipídico.

A estrutura tridimensional do PPARG (figura 2-C) exibiu um arranjo globular composto por α-hélices organizadas em torno de uma cavidade central compatível com a ligação de ligantes. Além disso, observou-se uma região C-terminal associada à interação com proteínas reguladoras da atividade transcricional.

A modelagem tridimensional do SREBF1 (figura 2-D) indicou características compatíveis com sua atuação como precursor associado à membrana, apresentando regiões estruturadas e segmentos mais flexíveis potencialmente relacionados ao processamento proteolítico necessário para sua ativação.

Figura 3: Análise de enriquecimento funcional baseada em Gene Ontology para os genes PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1, destacando os principais processos biológicos associados ao metabolismo lipídico e à fisiopatologia da MASLD.



Legendas

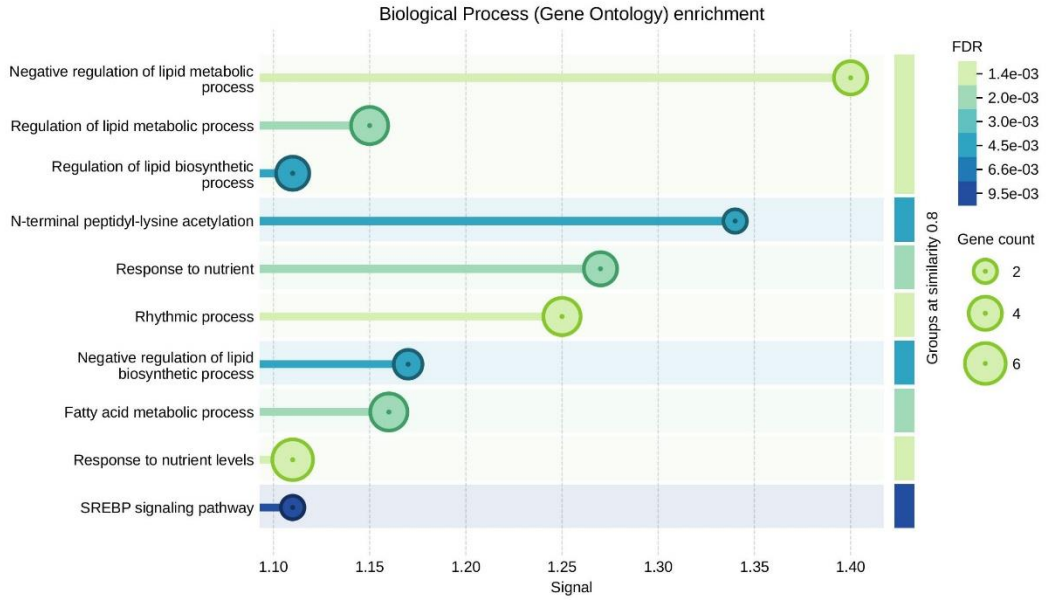


Figura 3-A

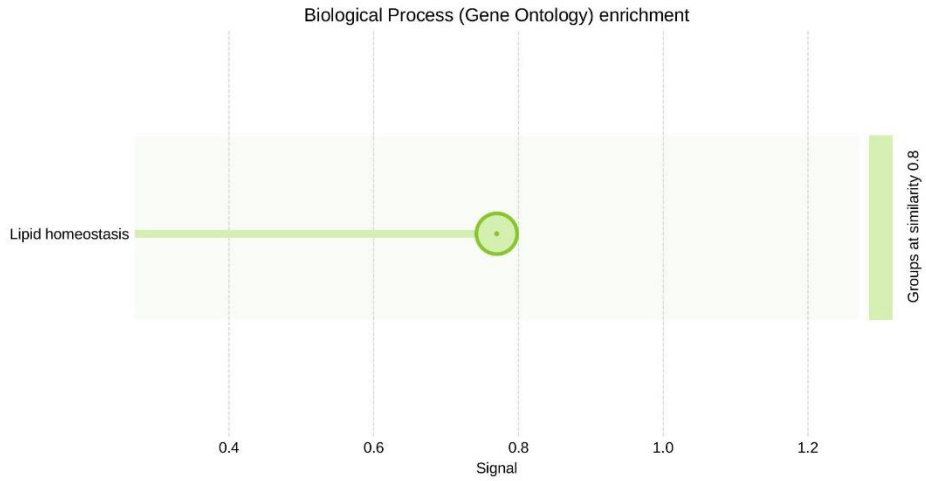


Figura 3-B

Figura 3-D

Fonte: STRING-DB acessado em 15/09/2026.

A análise de enriquecimento funcional (figura 3) permitiu identificar processos biológicos significativamente associados aos genes investigados, considerando os critérios de significância estatística adotados na plataforma STRING. Foram priorizados os termos funcionalmente relacionados ao metabolismo lipídico e aos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da MASLD. Os resultados obtidos reforçam a participação dos genes estudados em processos biológicos complementares relacionados à regulação do metabolismo hepático, à homeostase

energética e ao metabolismo de lipídios, reforçando sua relevância para o desenvolvimento e progressão da doença.

DISCUSSÃO

A análise integrada dos genes PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1 evidenciou a participação de vias biológicas complementares relacionadas ao metabolismo lipídico hepático e à homeostase metabólica. Nesse contexto, as interações observadas na Figura 1 reforçam a natureza multifatorial da MASLD, sugerindo que a progressão da doença resulta da atuação coordenada de diferentes mecanismos genéticos e metabólicos.

Impacto da Variante I148M da PNPLA3 sobre a Atividade Lipásica e a Remodelação do Metabolismo Lipídico na MASLD

Entre os genes analisados, PNPLA3 apresenta reconhecida relevância na predisposição genética à MASLD. Os resultados obtidos corroboram com os achados de Romeo et al. (2008), que associaram a variante I148M (figura 2-A) ao maior acúmulo de lipídios hepáticos e à predisposição ao desenvolvimento e progressão da MASLD, reforçando a importância desse gene na fisiopatologia da doença.

As associações identificadas na figura 1-A apresentaram associação com lipases e enzimas hidrolíticas envolvidas no metabolismo de triglicerídeos e na homeostase hepática, como LPL, LIPC, LIPG, LIPF, PNLIP e MGLL. Os resultados obtidos corroboram os achados de Heeren e Scheja (2021), que indicam a importância do LPL na fisiopatologia da MASLD. Além disso, o GPT atua como marcador de alteração hepática associado à identificação da doença, conforme discutido por Moyana (2024).

Ao analisar as predições estruturais tridimensionais da PNPLA3 mostrada na figura 2-A, sugeriu-se que os achados obtidos corroboram os resultados de Florentino et al. (2025), que associaram a variante I148M a alterações estruturais e funcionais da PNPLA3, resultando em redução da atividade lipásica e maior acúmulo hepático de lipídios. Esses resultados reforçam o papel da PNPLA3 na fisiopatologia da MASLD.

TM6SF2 como Reguladora da Homeostase Lipídica e da Progressão da MASLD

O gene TM6SF2 destacou-se por sua associação com proteínas envolvidas no transporte e secreção de lipoproteínas. Os resultados obtidos corroboram os achados de Kozlitina *et al*. (2014), que associaram a variante E167K (figura 2-B) à redução da

exportação hepática de triglicerídeos, favorecendo o acúmulo de gordura nos hepatócitos e contribuindo para o desenvolvimento da esteatose.

Ao avaliar a rede de interação desse gene, apresentada na figura 1-B, foram observadas associações com as proteínas PNPLA3, HSD17B13, APOB, GCKR e MBOAT7, relacionadas à regulação de mecanismos responsáveis pela manutenção da homeostase lipídica hepática. Dentre as proteínas identificadas, PNPLA3, GCKR e MBOAT7 apresentam reconhecida relevância na suscetibilidade genética à MASLD, corroborando os achados de Krawczyk *et al*. (2017) e Elmansoury *et al*. (2024).

Os resultados obtidos na figura 2-B corroboram os achados de Kozlitina *et al.* (2014) e Mahdessian *et al.* (2014), que associaram a variante E167K do TM6SF2 ao comprometimento da secreção hepática de lipoproteínas e ao acúmulo de triglicerídeos nos hepatócitos. Esse mecanismo contribui para alterações na homeostase lipídica hepática e favorece o desenvolvimento da esteatose.

O Gene PPARG como Regulador do Metabolismo Energético, Sensibilidade à Insulina e Sinalização Inflamatória na MASLD

O gene PPARG apresentou forte associação com mecanismos regulatórios do metabolismo energético e da sensibilidade à insulina. Considerando o papel da resistência insulínica na fisiopatologia da MASLD, os achados observados reforçam a relevância de vias metabólicas integradas na manutenção da homeostase hepática, corroborando os resultados descritos por Mendez Lara *et al*. (2023), que destacam a participação do PPARG na regulação do metabolismo lipídico e da sensibilidade à insulina.

Os resultados obtidos na figura 3-C para o gene PPARG reforçam sua participação em mecanismos relacionados à regulação do metabolismo energético e à sensibilidade à insulina. Na rede de interação do PPARG (figura 1-C), proteínas como NCOA1 e NCOA2 atuam como coativadoras de receptores nucleares envolvidos na resposta insulínica e na regulação metabólica, conforme descrito por Paluvai *et al.* (2023). De modo semelhante, NCOR1, NCOR2 e RXRA estão associados à modulação da homeostase lipídica e do metabolismo do colesterol, contribuindo para o equilíbrio metabólico hepático (Kang; Fan, 2020; Xu *et al*., 2024). Além disso, a presença de RELA reforça a participação de vias inflamatórias na MASLD, uma vez que essa proteína integra mecanismos de sinalização relacionados à resposta inflamatória e à progressão da doença, conforme discutido por Tian e Li (2025).

Os achados observados na figura 2-C reforçam a relevância do PPARG na fisiopatologia da MASLD, uma vez que esse gene está associado à regulação da

sensibilidade à insulina e do metabolismo lipídico. Conforme descrito por Mendez Lara *et al*. (2023), alterações na atividade do PPARG podem contribuir para o agravamento da resistência insulínica e da lipotoxicidade, justificando seu frequente interesse como alvo terapêutico em distúrbios metabólicos hepáticos.

O Gene SREBF1 como Regulador da Lipogênese *de Novo* e da Regulação Transcricional do Metabolismo Lipídico na MASLD

Por sua vez, o SREBF1 demonstrou participação em vias relacionadas à lipogênese de novo. O aumento da atividade desse fator de transcrição está associado ao estímulo da síntese de ácidos graxos e ao acúmulo progressivo de lipídios no fígado, fenômeno frequentemente observado em pacientes com MASLD. Nesse contexto, os achados identificados na figura 3-D reforçam a atuação integrada de mecanismos envolvidos na biossíntese lipídica, sugerindo a coordenação de vias responsáveis pela produção endógena de gordura. Esses resultados corroboram os achados de Barbhuiya *et al*. (2025) e Nakagawa (2025), que destacam a isoforma SREBP-1c como um dos principais reguladores da expressão de genes lipogênicos em resposta a estímulos hormonais e nutricionais, favorecendo o acúmulo lipídico hepático característico da MASLD.

Os achados estruturais observados na figura 2-D corroboram a relevância do SREBF1 na regulação da lipogênese hepática. Em concordância com Barbhuiya et al. (2025) e Nakagawa (2025), a atividade da via SREBP-1c está relacionada ao aumento da síntese de ácidos graxos e triglicerídeos, favorecendo o acúmulo de lipídios característico da MASLD.

De forma integrada, os resultados obtidos neste estudo evidenciam que os genes PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1 participam de vias biológicas complementares relacionadas ao metabolismo lipídico hepático, à homeostase energética e à regulação metabólica. A convergência observada entre as análises funcionais, as redes de interação molecular e os modelos estruturais reforça a relevância desses genes para a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na MASLD. Entretanto, por se tratar de uma investigação exclusivamente baseada em abordagens bioinformáticas, os achados devem ser interpretados em conjunto com as evidências experimentais já disponíveis na literatura científica.

Potencialidades e Limitações da Análise Bioinformática na Investigação da MASLD.

O presente estudo evidencia o potencial das abordagens bioinformáticas para integrar informações genéticas, funcionais e estruturais provenientes de diferentes bases de dados, permitindo a identificação de relações moleculares relevantes para a compreensão da fisiopatologia da Doença Hepática Esteatótica Associada à Disfunção Metabólica (MASLD). A utilização combinada de ferramentas como NCBI Gene (NCBI GENE, 2026), UniProt (UNIPROT CONSORTIUM, 2025), GeneCards (GENECARDS, 2026), STRING (JENSEN *et al.,* 2009) e AlphaFold DB (JUMPER *et al*., 2021) possibilitou uma análise abrangente dos genes PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1, contribuindo para a caracterização de suas funções biológicas e de suas interações moleculares.

Entretanto, o presente estudo apresenta limitações inerentes às análises exclusivamente baseadas em ferramentas bioinformáticas e bancos de dados públicos. Os resultados obtidos refletem associações funcionais preditas e informações previamente disponíveis na literatura, não incluindo validação experimental, análises transcriptômicas próprias ou ensaios funcionais em modelos biológicos. Dessa forma, os achados devem ser interpretados como evidências complementares para a compreensão dos mecanismos moleculares relacionados à MASLD, requerendo confirmação em estudos experimentais futuros.

CONCLUSÃO

A presente análise in silico demonstrou que os genes PNPLA3, TM6SF2, PPARG e SREBF1 participam de vias biológicas interconectadas relacionadas ao metabolismo lipídico, à homeostase de triglicerídeos, à sensibilidade à insulina e à regulação metabólica hepática. As análises de interação molecular e enriquecimento funcional reforçaram o papel complementar desses genes em mecanismos associados ao desenvolvimento e à progressão da MASLD. Embora fundamentados exclusivamente em abordagens computacionais, os resultados contribuem para ampliar a compreensão dos aspectos moleculares da doença e destacam genes de interesse para futuras investigações experimentais relacionadas à fisiopatologia da MASLD.

FINANCIAMENTO

Os autores declaram que não receberam financiamento específico para a realização deste estudo.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

DISPONIBILIDADE DOS DADOS

Os dados utilizados neste estudo encontram-se disponíveis publicamente nas plataformas NCBI Gene, UniProt, GeneCards, STRING e AlphaFold DB, utilizadas durante as análises realizadas.

APROVAÇÃO ÉTICA

Por se tratar de estudo baseado exclusivamente em dados públicos e análises in silico, não foi necessária aprovação por Comitê de Ética.

DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Durante a preparação deste manuscrito, os autores utilizaram ferramentas de inteligência artificial generativa como apoio à revisão linguística, aprimoramento da redação científica, organização textual e revisão de clareza do conteúdo. Todo o material produzido com auxílio dessas ferramentas foi cuidadosamente revisado, validado e editado pelos autores. Os autores assumem total responsabilidade pelo conteúdo final do manuscrito, incluindo sua precisão científica, integridade acadêmica e conformidade ética.

REFERÊNCIAS

BARBHUIYA, P. A.; YOSHITOMI, R.; PATHAK, M. P. Understanding the link between sterol regulatory element binding protein (SREBPs) and metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD). **Curr Obes Rep**, v. 14, n. 1, art. 36, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s13679-025-00626-y.

BENJAMINI, Y.; HOCHBERG, Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. **Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)**, v. 57, n. 1, p. 289-300, 1995. DOI: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.

ELMANSOURY, N.; ELWAKIL, R.; ELSHERIF, A.; et al. Relevance of PNPLA3, TM6SF2, HSD17B13, and GCKR Variants to MASLD Severity in an Egyptian Population. **Genes**, v. 15, n. 4, p. 455, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/genes15040455.

ESLAM, M.; GEORGE, J. Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 17, n. 1, p. 40-52, 2020. DOI: https://doi.org/10.1038/s41575-019-0212-0.

FLORENTINO, R. M. et al. PNPLA3-I148M genetic variant rewires lipid metabolism to drive programmed cell death in human hepatocytes. **JCI Insight**, v. 10, n. 23, art. e193805, 2025. DOI: https://doi.org/10.1172/jci.insight.193805.

GENECARDS. GeneCards: **The Human Gene Database**. Rehovot: Weizmann Institute of Science, 2026. Disponível em: https://www.genecards.org/. Acesso em: 16 set. 2026.

HEEREN, Joerg; SCHEJA, Ludger. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism**. Molecular Metabolism**, v. 50, art. 101238, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101238.

JENSEN, L. J. et al. STRING 8: a global view on proteins and their functional interactions in 630 organisms. **Nucleic Acids Res**, v. 37, n. Database issue, p. D412-D416, 2009. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkn760.

JUMPER, J. et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. **Nature**, v. 596, n. 7873, p. 583-589, 2021. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2.

KANG, Zhenzhen; FAN, Ruixin. PPARα and NCOR/SMRT corepressor network in liver metabolic regulation. **FASEB Journal**, v. 34, n. 7, p. 8796-8809, 2020. DOI: https://doi.org/10.1096/fj.202000055RR.

KOZLITINA, J. et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. **Nat Genet**, v. 46, n. 4, p. 352-356, 2014. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.2901.

KRAWCZYK, M.; RAU, M.; SCHATTENBERG, J. M.; BANTEL, H.; PATHIL, A.; DEMIR, M.; KLUWE, J.; BOETTLER, T.; LAMMERT, F.; GEIER, A. Combined effects of the PNPLA3 rs738409, TM6SF2 rs58542926, and MBOAT7 rs641738 variants on NAFLD severity: a multicenter biopsy-based study. **Journal of Lipid Research**, v. 58, n. 1, p. 247-255, 2017. DOI: https://doi.org/10.1194/jlr.P067454.

LOOMBA, R.; SANYAL, A. J. The global NAFLD epidemic. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 10, p. 686-690, 2013. DOI: https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.171.

MAHDESSIAN, H. et al. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 111, n. 24, p. 8913-8918, 2014. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1323785111.

MENDEZ LARA, K. et al. An alternative downstream translational start site in PPARG produces a novel protein that rescues loss-of-function mutations in humans. **Diabetes**, v. 72, n. supl. 1, p. 284–OR, 2023. DOI: https://doi.org/10.2337/db23-284-OR.

MILLER, D. M.; MCCAULEY, K. F.; DUNHAM-SNARY, K. J. Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD): mechanisms, clinical implications and therapeutic advances. **Endocrinol Diabetes Metab**, v. 8, n. 6, art. e70132, 2025. DOI: https://doi.org/10.1002/edm2.70132.

MOYANA, Terence N. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: The question of long-term high-normal alanine aminotransferase as a screening test. **World Journal of Gastroenterology**, v. 30, n. 42, p. 4576-4582, 2024. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i42.4576.

NAKAGAWA, H. Lipogenesis and MASLD: re-thinking the role of SREBPs. **Arch Toxicol**, v. 99, n. 6, p. 2299-2312, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s00204-025-04052-w.

NCBI GENE. NCBI Gene. Bethesda (MD): **National Center for Biotechnology Information**, 2026. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/. Acesso em: 16 set. 2026.

PALUVAI, Harikrishna; SHANMUKHA, K. D.; TYEDMERS, Jens T.; BACKS, Johannes. Insights into the function of HDAC3 and NCoR1/NCoR2 co-repressor complex in metabolic diseases. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 10, 2023. DOI: https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1190094.

ROMEO, S. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. **Nat Genet**, v. 40, n. 12, p. 1461-1465, 2008. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.257.

TIAN, Rong; LI, Yang. Exploring the pathogenesis of MAFLD from an immunological perspective: from the perspective of the cGAS/STING/NF-κB signaling pathway. **Frontiers in Immunology**, v. 16, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1674018.

UNIPROT CONSORTIUM. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2025. **Nucleic Acids** Res, v. 53, n. D1, p. D609-D617, 2025. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkae1010.

WANG, Y. et al. MASH-GA: a manually curated cross-species transcriptomic database for metabolic-associated steatohepatitis. **Database (Oxford)**, v. 2026, art. baag013, 2026. DOI: https://doi.org/10.1093/database/baag013.

XU, Renjie; ZHANG, Linyue; PAN, Hao; ZHANG, Yong. Retinoid X receptor heterodimers in hepatic function: structural insights and therapeutic potential. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, 2024. DOI: https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1464655.