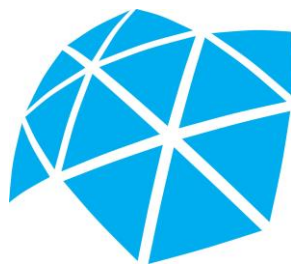


RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 10/10/2021.

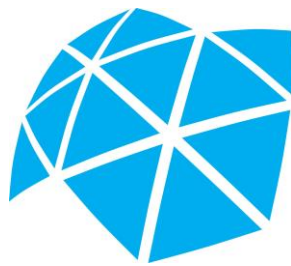


Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Instituto de Biociências de Botucatu
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

**Busca e análise de lncRNA (*long non-coding* RNAs) importantes para a tolerância
ao etanol em *Saccharomyces cerevisiae***

Lucas Farinazzo Marques

Botucatu – SP
2019



Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"
Instituto de Biociências de Botucatu
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

**Busca e análise de lncRNA (*long non-coding* RNAs) importantes para a tolerância
ao etanol em *Saccharomyces cerevisiae***

Mestrando: Lucas Farinazzo Marques
Orientador: Dr. Guilherme Targino Valente

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", para obtenção do título de mestre.

Botucatu - SP
2019

M357b

Marques, Lucas Farinazzo

Busca e análise de lncRNA (long non-coding RNAs) importantes para a tolerância ao etanol em *Saccharomyces cerevisiae* / Lucas Farinazzo Marques. -- Botucatu, 2019
104 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Botucatu
Orientador: Guilherme Targino Valente

1. long non-coding RNAs. 2. *Saccharomyces cerevisiae*. 3. Análise de transcriptoma. 4. Bioinformática. 5. Tolerância ao etanol. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Botucatu. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

“Somos feitos de milhares de partes com milhares de funções, todas funcionando em harmonia para nos manter vivos. Caso uma parte da nossa maquinaria imperfeita falhe, a vida falha. Isso nos faz perceber quão frágeis e falhos somos.”

- Ingun Black-Briar, Elder Scrolls V: Skyrim.

Dedico este trabalho a minha família que agora está longe e a minha companheira e aos meus amigos que sempre estão perto.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, *Fortunato Massaud Marques* e *Regina Célia Farinazzo Marques*, por me proverem do melhor possível para me desenvolver como um cidadão consciente do meu papel na sociedade. Pensar em vocês me leva diretamente ao meu lar, onde sou amado e querido. Espero de verdade conseguir passar pelo menos um pouco de tudo aquilo que vocês me passaram de experiência de vida e sabedoria para dar início ao desenvolvimento de uma sociedade melhor. Graças a vocês não tenho medo da vida, da dor, do trabalho e do que vier pela frente. Amo muito vocês!

Agradeço ao meu irmão de sangue, *Daniel Farinazzo Marques* que, mesmo com suas limitações, ainda me ama incondicionalmente e que, graças a esse amor, eu sempre vou tentar ser uma pessoa melhor que ele espera que eu seja!

Agradeço a minha madrinha *Rosana Farinazzo*, minha falecida tia-avó *Therezinha Farinazzo* e minha falecida avó *Célia Moreira Farinazzo* que praticamente foram mães para mim, me criando quando meus pais estavam ausentes a trabalho. Sem vocês, eu não seria nem 10% do que sou hoje. Espero de coração que tanto minha tia-avó quanto minha avó estejam em um bom local agora papeando do jeito que sempre gostavam de fazer em vida. Amo vocês!

Agradeço à *Cristiane Barp* que conheci quase por acaso durante meu período de intercâmbio no Ciências sem Fronteiras nos EUA. Quem diria que essa guria se tornaria o amor da minha vida, com seu jeitinho e sotaque do sul, o encanto no seu sorriso e a alegria no seu olhar! Uma simples carona do aeroporto de Chicago até o hotel pago pela AbbVie me levou a conhecer minha companheira e confidente, quem diria! Sou muito grato a você, meu amor, por tudo que já passamos juntos e vamos ainda passar. Te amo muito!

Agradeço aos meus avós de coração, *Ronaldo Marcelo Martins* e *Lizi Maria Martins*. Vocês entraram na minha vida como vizinhos, porém, com o passar do tempo, depois de vários pedidos de ajuda para olhar o computador, para dar olhadas na televisão, de risadas de histórias passadas e de muitas jantas para me ensinar a cozinhar, vocês se tornaram muito mais do que isso. Agradeço muito pelos conselhos e pelo tempo juntos!

Agradeço aos meus irmãos de coração, *Carlos Eduardo de Souza*, *Yuri Lima*, *Rodolfo Rocha*, *Ryan Bishop*, *Silas Muniz*, *Rafael Araújo*, *Lucas Godinho*, *Bruce Oliveira*, *Lucas Pereira*, *Leonardo Rander*, *Michael Durfee*, *Bianca Felizardo*, *Isaque Fontinele*, *Luis César Bastos*, *Fagner Rezende* e *Isadora Travník*. Tenho um imenso carinho por cada um de vocês e gratidão por tudo que já passamos juntos. É uma excelente sensação poder reencontrar com vocês depois de muito tempo e simplesmente não parecer que se passaram cinco minutos que ficamos longes. Vocês já presenciaram meus altos e baixos, me apoiaram em todos os momentos que precisei e, graças a isso, me sinto um ser humano melhor e mais preparado para a vida. Independente do que, vocês sempre serão pessoas especiais para mim e assim espero ser para vocês também!

Agradeço aos meus primos que foram criados junto comigo, *Tércio Sammuel Farinazzo*, *Leonardo Farinazzo*, *Pedro Farinazzo*, *Luiz Felipe Cremonezi*, *Fernanda Farinazzo*, *Igor Farinazzo* (que agora sou padrinho!) e *Isabella Farinazzo*. Passamos incontáveis tardes de finais de semana assistindo vários filmes (indo dos de comédia até os de terror!), jogando centenas de jogos (indo do Atari até o Playstation 4!), encenando para câmeras imaginárias em programas de TV. Graças a vocês, eu consegui dar asas a minha imaginação!

Agradeço ao meu orientador *Guilherme Targino Valente*, por me desafiar diariamente, inclusive antes mesmo do meu mestrado começar. Graças a tudo isso, eu cheguei na UNESP com uma mentalidade que agora vejo como inocente e, após meu período de mestrado, me sinto muito mais preparado do que quando entrei. Todos esses desafios foram colocados visando sempre o meu melhor. A principal frase que me marcou em todo nosso tempo junto foi: “Eu esperava mais de você” quando entreguei minha primeira versão da qualificação, foi um choque gigantesco para mim, porém acho que foi o maior desafio que já me foi colocado na minha vida. Graças a você, professor Guilherme, eu sempre tive que dar 120% de mim e fico extremamente grato por isso, sou agora uma pessoa e profissional melhor do que era antes. Sentirei falta dos seus sábios conselhos nas nossas reuniões quase diárias com minha graduação, porém os levarei para o resto da vida para replicá-los às próximas gerações. Não tenho palavras de quanto sou grato por tudo isso!

Agradeço aos meus mais recentes irmãos do laboratório que trabalhei durante o mestrado, SBGL (*Systems Biology and Genomic Laboratory*), *Luiz Henrique Cardoso, Ivan Wolf, Lucas Lazari, Camila Cristina de Oliveira, Eric Kazuo, Amanda Piveta Schnepfer e Guilherme Luz*, Muito obrigado pelos vários *brainstorms* que tivemos juntos, pelas horas de trabalho em conjunto, pelos papos enquanto esperávamos programas rodarem, pelas rodadas de cerveja, por todas as dicas de como sobreviver em Botucatu e por toda ajuda que vocês me proveram. Espero encontrar com vocês em futuras oportunidades para podermos trocar experiências e jogar papo fora!

Agradeço a todos os professores que tive o prazer ou de ter aula ou de ter algum tipo de contato em Botucatu, em especial os professores *Rafael Plana Simões e José Luiz Rybarczyk Filho* e as professoras *Rejane Maria Tommasini Grotto e Carla dos Santos Riccardi*. Aprendi muito com vocês, tanto como profissional quanto como pessoa. Obrigado por ajudarem a expandir meus horizontes!

Agradeço a todos os meus professores da Universidade Federal de Juiz de Fora, em especial a todos ex-orientadores que tive durante minha graduação em Ciências Biológicas: *Antônia Ribeiro, José Paulo Rodrigues Furtado de Mendonça, Claudia Avellar Freitas, Marcelo dos Santos Oliveira e Priscila Vanessa Zabala Capriles Goliatt*. Obrigado pelos ensinamentos, desafios propostos, pelas dicas, sugestões e críticas. Vocês foram e continuam sendo uma grande inspiração!

Agradeço à *Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho* (UNESP-Botucatu) por toda a infraestrutura oferecida, além do suporte acadêmico fornecido para minha formação como acadêmico e profissional. Também agradeço ao *Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia* oferecido no *Instituto de Biociências* pelo suporte e apoio a minha formação.

Agradeço a *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo* (**Processo número 2017/14764-3**) pelo auxílio financeiro fornecido durante esses dois anos de trabalho do mestrado em Botucatu-SP.

Resumo

A levedura *Saccharomyces cerevisiae* é o microrganismo mais utilizado para a produção de etanol devido a sua alta capacidade fermentativa e resistência aos estresses oriundos desse processo. Entretanto, a própria concentração de etanol é um dos fatores mais limitantes no processo de produção desse combustível. Os aspectos da genômica funcional relacionada à tolerância ao etanol são ainda pouco esclarecidos, e nem mesmo se sabe se os lncRNAs tem papel nesse processo. Poucos lncRNAs foram identificados em *S. cerevisiae*, e nem mesmo se conhece as redes lncRNAs-proteínas nessa espécie e nem se podem codificar micropeptídeos. Nesse contexto, este trabalho visa identificar lncRNAs em linhagens de *S. cerevisiae* com diferentes níveis de tolerância ao etanol. Para isso, foi realizado a montagem dos lncRNAs, predição de ligações lncRNA-proteínas, buscas de micropeptídeos, análises de conservação genômica, estrutural e funcional dos lncRNAs, avaliação da influência do lncRNAs em regular as expressões de seus vizinhos e comparação dos resultados entre linhagens mais e menos tolerantes ao etanol. As análises de enriquecimento ontológico apontam para uma relação próxima entre os lncRNAs e a tolerância ao etanol e uma conservação funcional, embora os dados não reportem nenhuma conservação nem genômica nem estrutural. Além disso, variados tipos de prováveis regulações foram sugeridos, sendo a regulação em *trans* majoritariamente inversa entre os lncRNAs e seus genes-alvo, diferentemente da maioria das regulações em *cis*. Esses dados, quando comparados com a literatura para diversas espécies, acaba confirmando a conservação funcional dos lncRNAs e o papel dessas moléculas não-codificantes como reguladores. Por fim, sugerimos que os lncRNAs estão agindo na superação do estresse causado pela alta concentração de etanol.

Palavras-chave: RNAs longos não-codificantes, *Saccharomyces cerevisiae*, Bioinformática

Abstract

The yeast *Saccharomyces cerevisiae* is the most used microorganism for ethanol production due to its high fermentative capacity and resistance to different stressors along this process. However, the ethanol concentration is one of the most limiting factors of fuel production. The functional genomics aspects related to the ethanol tolerance are still unclear, and it is not clear if the lncRNAs really have a role in this process. Few lncRNAs were identified in *S. cerevisiae*, lncRNA-protein networks of this species are still unknown and also if they can code micropeptides. In this context, this thesis aims to identify lncRNAs and evaluate their roles in *S. cerevisiae* ethanol tolerance. Then, it was performed the assembling of lncRNAs, predictions of lncRNA-protein interactions, searches for potential micropeptides coding-lncRNAs, analysis of genomic, structural and functional conservation of lncRNAs, evaluation of the lncRNAs influence in regulating the expressions of their neighbors, and comparison between strains that are more and less tolerant to the ethanol. Moreover, many putative regulatory pathways were here suggested, being that most *trans* regulations act on an inversely manner between the expression of the lncRNAs and their target-genes, unlike observed in most of *cis* regulations. The current literature confirms the lncRNAs functional conservation here observed, and the role of these non-coding molecules as regulators. Finally, here we suggest that lncRNAs are acting to overcome the stress caused by the highest ethanol concentration.

Keywords: long non-coding RNAs, *Saccharomyces cerevisiae*, Bioinformatics

Lista de Ilustrações

Figura 1 - Diagrama ilustrativo das quatro formas de regulação da expressão gênica)....	25
Figura 2 - Tipos de regulação pós-transcricional exercida pelos lncRNAs	27
Figura 3 - Desenho experimental da identificação e separação das 6 linhagens aqui utilizadas.....	31
Figura 4 - Pipeline para identificação dos lncRNAs.	33
Figura 5 - Representação dos passos do algoritmo do CAP3 até a parte final do mapeamento dos transcritos.....	37
Figura 6 - Algoritmo do mapeamento geral dos transcritos e separação das prováveis moléculas não-codificantes.....	38
Figura 7 - Descrição das classificações dos lncRNAs	40
Figura 8 - Distribuição do tamanho dos lncRNAs anotados.....	45
Figura 9 - Expressão dos <i>long-noncoding RNAs</i> comparados com a expressão dos genes codificantes.....	47
Figura 10 – Dispersão dos FC com seus respectivos <i>P-values</i> dos lncRNAs de todas as linhagens.	48
Figura 11 - Diagrama de Venn reportando as quantidades de proteínas-alvo dos lncRNAs exclusivas das linhagens HT e LT	49
Figura 12 - Processos biológicos gerados pelo REVIGO com base nos Gene Ontology (GOs) das proteínas-alvo para HTs.....	51
Figura 13 - Processos biológicos gerados pelo REVIGO com base nos GOs das proteínas-alvo para LTs.....	52
Figura 14 - Análise de agrupamento para identificar o número de sequências similares entre as linhagens quando comparados com a linhagem S288c.....	53
Figura 15 – Alinhamento estrutural entre os lncRNAs S288c vs. BMA64-1A, alinhamento S288c vs. LTs e o alinhamento S288c vs. HTs	55
Figura 16 - Alinhamento BMA64-1A vs. LTs e o alinhamento BMA64-1A vs. HTs	56
Figura 17 - Os perfis das quatro estruturas secundárias dos lncRNAs da S288c.....	56
Figura 18 - Os perfis das quatro estruturas secundárias dos lncRNAs da BMA64-1A	57
Figura 19 - Mapa mostrando o metabolismo do piruvato na linhagem HT BMA64-1A.....	63
Figura 20 - Mapa mostrando a biossíntese de lisina na linhagem LT S288c.....	66
Figura 21 - Mapa mostrando a fosforilação oxidativa na linhagem LT S288c.....	67
Figura 22 – Perfis de expressão de um lncRNA da S288c (transcr_20649)	72
Figura 23 - Comportamento dos lncRNAs quando passam da situação de controle para tratamento em diagrama de Venn	75
Figura 24 - Diagramas aluviais mostrando o comportamento dos genes vizinhos aos lncRNAs quando passam da situação de controle para tratamento	76
Figura 25 - Demonstração ilustrativa do posicionamento da região promotora, do gene e dos lncRNAs vizinhos	78
Figura 26 - Diagramas aluviais mostrando o comportamento dos coeficientes angulares entre os tempos analisados para a linhagem BMA64-1A.	79
Figura 27 - Diagramas aluviais mostrando o comportamento dos coeficientes angulares entre os tempos analisados para a linhagem S288c.	80
Figura 28 - Região genômica de uma linhagem LT (S288c).....	81
Figura 29 - Processos biológicos gerados pelo REVIGO com base nos GOs dos lncRNA que passaram a ser significantes sob condição de tratamento em BMA64-1A.	83
Figura 30 - Processos biológicos gerados pelo REVIGO com base nos GOs dos lncRNA que passaram a ser significantes sob condição de tratamento em S288c.	84
Figura 31 – Interferência da transcrição mediada pelo silenciamento das mudanças da cromatina em <i>S. cerevisiae</i>	88

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Descrição das linhagens utilizadas nesse estudo	32
Tabela 2 - lncRNAs com potencial de interagir com o gene YLR106C separados por linhagem	43
Tabela 3 - Prováveis lncRNAs identificados por linhagem	44
Tabela 4 - Classificação dos biotipos separados por linhagem.....	46
Tabela 5 - Número de lncRNAs diferencialmente expressos para cada linhagem.....	46
Tabela 6 - Número de possíveis interações lncRNA-proteína com probabilidade $\geq 95\%$...	49
Tabela 7 - Síntese do mapeamento dos lncRNAs nas vias do KEGG Pathways.....	50
Tabela 8 - Número de genes com pelo menos um nucleotídeo de sobreposição aos lncRNAs identificados e dos genes com distâncias de até 1.500 nt up-stream ou down-stream ao loci não-codificante.	58
Tabela 9 - Perfis regulatórios baseados nos coeficientes angulares de cada membro do par gene-lncRNA.	71
Tabela 10 - Sumarização das possíveis relações entre lncRNA/genes.	72
Tabela 11 - Correlações significantes entre os lncRNAs com seus vizinhos verdadeiros quando comparados com o valor de expressão de 10 genes aleatórios.	73
Tabela 12 - Correlações positivas e negativas significativas entre os lncRNAs e seus vizinhos verdadeiros.	73
Tabela 13 - Dados dos perfis regulatórios observados comparando os tempos por meio dos coeficientes angulares na relação lncRNA-gene vizinho.	77

Sumário

1. Introdução	14
1.1. Bioetanol como biocombustível	14
1.2. Aspectos moleculares da tolerância ao etanol e criação de linhagens de <i>S. cerevisiae</i> mais tolerantes	16
1.3. Uma visão geral dos lncRNAs	19
1.4. Os processos de regulação gênica e os mecanismos conhecidos de regulação exercidos pelos lncRNAs	23
2. Objetivos	30
2.1. Objetivos geral	30
2.2. Objetivos específicos	30
Capítulo 1 – A montagem e avaliação dos <i>long non-coding RNAs</i>: uma análise da importância dessas moléculas no fenótipo de tolerância ao etanol.	31
3. Materiais e métodos	31
3.1. Descrição das linhagens, experimentos de tolerância e atribuição aos grupos HT e LT	31
3.2. Filtragem e identificação dos lncRNAs e micropeptídeos	33
3.3. Classificação dos prováveis lncRNAs e validação dos micropeptídeos	39
3.4. Predição das interações lncRNAs-proteínas, análise de enriquecimento ontológico das proteínas-alvo e análise de expressão diferencial	40
3.5. Busca por ortologias dos lncRNAs nas diferentes linhagens e avaliação das semelhanças estruturais	42
4. Resultados	44
4.1. Identificação dos lncRNAs e análises de expressão gênica	44
4.2. Análises para inferências funcionais e evolutivas dos lncRNAs	48
4.2.1. Assinando possíveis funções aos lncRNAs por guilt-by-association	48
4.2.2. Avaliação da conservação (colocar outro termo, como conservação das sequências) dos lncRNAs e busca de regiões sintênicas conservadas	53
5. Discussão	58
5.1. Os lncRNAs são de diferentes biótipos e não apresentam uma conservação estrutural e nem ortológica	58
5.2. Os lncRNAs atuam em vias diferentes de acordo com o fenótipo	60
5.3. Mapeamento dos lncRNAs	62
Capítulo 2 – O papel dos lncRNAs como reguladores da expressão genica de seus vizinhos	69
3. Materiais e métodos	70
3.1. Separação dos pares genes vizinhos-lncRNA com seus respectivos coeficientes angulares e identificação da região promotora dos genes-vizinhos	70
4. Resultados	73

4.1. Identificação dos prováveis tipos de regulação que os lncRNAs exercem sobre seus vizinhos	73
5. Discussão	80
5.1. Estudo da potencial interação entre os lncRNAs e genes codificadores de proteínas em sua região de vizinhança	80
5.2. Os lncRNAs como potenciais reguladores da expressão gênica de sua vizinhança em <i>S. cerevisiae</i>	85
6. Conclusão	90
7. Referências	92
8. Projetos realizados durante o mestrado.....	104

2. Objetivos

2.1. Objetivos geral

Buscar e avaliar o papel dos lncRNAs em *Saccharomyces cerevisiae* durante o estresse por etanol.

Avaliar as interações proteínas-lncRNAs e vizinhos-lncRNAs oriundas de dados de transcriptoma.

Analisar os dados de *time-course* durante o estresse ao etanol e avaliar o papel dos lncRNAs na regulação da expressão genica de seus vizinhos.

2.2. Objetivos específicos

1. Reconstruir os lncRNAs a partir dos dados de transcriptoma oriundos de experimentos de estresse máximo ao etanol com linhagens tolerantes e pouco tolerantes à esse composto;
2. Predizer a interação entre lncRNAs-proteínas para cada uma das linhagens escolhidas para o projeto;
3. Predizer o potencial desses lncRNAs em codificar micropeptídeos;
4. Avaliar e comparar as ontologias das proteínas-alvo dos lncRNAs entre as diferentes linhagens, buscando compreender se há um padrão para as linhagens mais tolerantes ao etanol;
5. Avaliar a expressão diferencial dos lncRNAs comparando tratamento vs controle.
6. Avaliar as vizinhanças genômicas dos lncRNAs e identificar o impacto dos lncRNAs na expressão desses genes.

6. Conclusão

Esta é o primeiro trabalho a analisar os lncRNAs frente à tolerância ao etanol em *S. cerevisiae*, além de ter propiciado o maior catálogo disponível até então dessas sequências nessa espécie.

Em uma visão geral, trabalhamos sob a hipótese de que os lncRNAs têm um importante papel no controle da expressão dos seus respectivos vizinhos e que, quando analisados com base na rede de interações lncRNAs-proteínas aqui descritas, existem informações que se sobrepõem e se complementam em grande parte, apesar de possivelmente haver diferenças entre o controle transcricional feito pelos lncRNAs das suas proteínas-alvo (em *trans*) e dos seus genes vizinhos (em *cis*).

Como demonstrado nos exemplos acima, as regulações da região de vizinhança do lncRNA (regulação *cis*) são várias, indo desde regulações pré-transcricionais (atuando em conjunto à cromatina e modificando histonas), às pós-transcricionais (atuando diretamente no processo traducional e sendo fator chave no processo de *splicing* alternativo). Isso acaba levando à uma ligação entre as características regulatórias dos lncRNAs em *cis* e em *trans*, já que elas parecem se relacionar. Quando em *trans*, os lncRNAs aqui identificados parecem atuar de forma mais intensa para combater algum estressor, além de terem uma atuação em uma maior quantidade de vias biológicas (por exemplo, o transcr_18666 da linhagem S288c, o qual está presente 72 vezes nos mais variados mapas metabólicos), ao passo que em *cis*, os lncRNAs parecem não ter uma diferença tão intensa entre as expressões sob condições ótimas vs. estresse. Porém, por conta do seu caráter de regulador local (ou seja, acabam tendo uma atuação em uma menor quantidade de locais), esses lncRNAs acabam tendo uma expressão em geral menos variável, levando à manutenção dos processos celulares independente dos fatores externos.

Adicionalmente, confirmamos uma pobre conservação estrutural entre os lncRNA, ao passo que há uma forte conservação evolutiva no que tange aos seus papéis sistêmicos, mostrando a tendência entre diferentes organismos do papel evolutivo desses RNAs.

Conclui-se então, com base nas redes de interação lncRNA-proteínas e suas possíveis forma de interação em *trans*, nas análises de enriquecimento com termos ontológicos diretamente relacionados à tolerância ao estressor aqui discutido e nas análises das relações dos genes vizinhos com suas formas de interação locais em *cis*, que há fortes evidências de que os *long non-coding* RNAs realmente possuem papel ativo no controle da tolerância ao etanol e até no controle da tolerância à outros estressores nas linhagens de *S. cerevisiae* analisadas, decorrente do seu leque de formas de regulação propostas neste trabalho.

7. Referências

- ALEXANDRE, H. et al. Global gene expression during short-term ethanol stress in *Saccharomyces cerevisiae*. **FEBS letters**, v. 498, n. 1, p. 98–103, 1 jun. 2001.
- ALMEIDA, L. F. DE. Análise das linhagens de *Saccharomyces cerevisiae* expostas ao estresse por etanol. 2017.
- ALMEIDA, L. F. DE et al. Development and comparative analysis of yeast protein extraction protocols for mass spectrometry. **Analytical Biochemistry**, v. 567, p. 90–95, fev. 2019.
- ANDERSON, D. M. et al. A micropeptide encoded by a putative long noncoding RNA regulates muscle performance. **Cell**, v. 160, n. 4, p. 595–606, 12 fev. 2015.
- ARRIAL, R. T.; TOGAWA, R. C.; BRIGIDO, M. DE M. Screening non-coding RNAs in transcriptomes from neglected species using PORTRAIT: case study of the pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. **BMC Bioinformatics**, v. 10, n. 1, p. 239, 4 dez. 2009.
- AST, G. How did alternative splicing evolve? **Nature reviews. Genetics**, v. 5, n. 10, p. 773–82, out. 2004.
- AUESUKAREE, C. Molecular mechanisms of the yeast adaptive response and tolerance to stresses encountered during ethanol fermentation. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v. 124, n. 2, p. 133–142, ago. 2017.
- BAI, F. W.; ANDERSON, W. A.; MOO-YOUNG, M. Ethanol fermentation technologies from sugar and starch feedstocks. **Biotechnology Advances**, v. 26, n. 1, p. 89–105, 1 jan. 2008.
- BALAKUMAR, S.; ARASARATNAM, V. Osmo-, thermo- and ethanol- tolerances of *Saccharomyces cerevisiae* S1. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 43, n. 1, p. 157–166, mar. 2012.
- BANKEVICH, A. et al. SPAdes: A New Genome Assembly Algorithm and Its Applications to Single-Cell Sequencing. **Journal of Computational Biology**, v. 19, n. 5, p. 455–477, maio 2012.
- BARYSHNIKOVA, A. Systematic Functional Annotation and Visualization of Biological Networks. **Cell Systems**, v. 2, n. 6, p. 412–421, jun. 2016.
- BASSLER, J. et al. The AAA-ATPase Rea1 drives removal of biogenesis factors during multiple stages of 60S ribosome assembly. **Molecular cell**, v. 38, n. 5, p. 712–21, 11 jun. 2010.
- BELL, J. T. et al. DNA methylation patterns associate with genetic and gene expression variation in HapMap cell lines. **Genome Biology**, v. 12, n. 1, p. R10, 2011.
- BENDJILALI, N. et al. Time-Course Analysis of Gene Expression During the

Saccharomyces cerevisiae Hypoxic Response. **G3: Genes|Genomes|Genetics**, v. 7, n. 1, p. 221–231, jan. 2017.

BIRD, A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. **Genes & Development**, v. 16, n. 1, p. 6–21, 1 jan. 2002.

BÖHMDORFER, G.; WIERZBICKI, A. T. Control of Chromatin Structure by Long Noncoding RNA. **Trends in Cell Biology**, v. 25, n. 10, p. 623–632, out. 2015.

BOLGER, A. M.; LOHSE, M.; USADEL, B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. **Bioinformatics (Oxford, England)**, v. 30, n. 15, p. 2114–20, 1 ago. 2014.

BRACHMANN, C. B. et al. Designer deletion strains derived from Saccharomyces cerevisiae S288C: a useful set of strains and plasmids for PCR-mediated gene disruption and other applications. **Yeast (Chichester, England)**, v. 14, n. 2, p. 115–32, 30 jan. 1998.

BROCKDORFF, N. Noncoding RNA and Polycomb recruitment. **RNA**, v. 19, n. 4, p. 429–442, 1 abr. 2013.

CAO, L. et al. LAST, a c-Myc-inducible long noncoding RNA, cooperates with CNBP to promote CCND1 mRNA stability in human cells. **eLife**, v. 6, 4 dez. 2017.

CARRIERI, C. et al. Long non-coding antisense RNA controls Uchl1 translation through an embedded SINEB2 repeat. **Nature**, v. 491, n. 7424, p. 454–7, 15 nov. 2012.

CARVER, T. et al. Artemis: An integrated platform for visualization and analysis of high-throughput sequence-based experimental data. **Bioinformatics**, v. 28, n. 4, p. 464–469, 2012.

CHAKRABORTY, S. et al. Biomass to biofuel: a review on production technology. **Asia-Pacific Journal of Chemical Engineering**, v. 7, p. S254–S262, ago. 2012.

CHANDLER, M. et al. **A genomic approach to defining the ethanol stress response in the yeast Saccharomyces cerevisiae**. [s.l.: s.n.]. v. 54

CHARLEY, P. A.; WILUSZ, J. Sponging of cellular proteins by viral RNAs. **Current Opinion in Virology**, v. 9, p. 14–18, dez. 2014.

CHATR-ARYAMONTRI, A. et al. The BioGRID interaction database: 2015 update. **Nucleic acids research**, v. 43, n. Database issue, p. D470–8, jan. 2015.

CHEKANOVA, J. A. Long non-coding RNAs and their functions in plants. **Current opinion in plant biology**, v. 27, p. 207–16, out. 2015.

CHERRY, J. M. et al. Saccharomyces Genome Database: The genomics resource of budding yeast. **Nucleic Acids Research**, v. 40, n. D1, p. 700–705, 2012.

CHIN, Y.-W. Comparison of Ethanol Fermentation Properties between Laboratorial and Industrial Yeast Strains using Cassava Hydrolysate. **Korean Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 40, n. 3, p. 220–225, 28 set. 2012.

CHO, S. W. et al. Promoter of lncRNA Gene PVT1 Is a Tumor-Suppressor DNA Boundary Element. **Cell**, v. 173, n. 6, p. 1398–1412.e22, maio 2018.

CHOI, S.-W.; KIM, H.-W.; NAM, J.-W. The small peptide world in long noncoding RNAs. **Briefings in Bioinformatics**, 29 jun. 2018.

CIARLO, E. et al. An intronic ncRNA-dependent regulation of SORL1 expression affecting A formation is upregulated in post-mortem Alzheimer's disease brain samples. **Disease Models & Mechanisms**, v. 6, n. 2, p. 424–433, 1 mar. 2013.

CRAPPÉ, J.; VAN CRIEKINGE, W.; MENSCHAERT, G. Little things make big things happen: A summary of micropeptide encoding genes. **EuPA Open Proteomics**, v. 3, p. 128–137, 1 jun. 2014.

DE OLIVA NETO, P. et al. **The Brazilian technology of fuel ethanol fermentation-yeast inhibition factors and new perspectives to improve the technology**. [s.l: s.n.]. v. 1

DELLI PONTI, R. et al. A high-throughput approach to profile RNA structure. **Nucleic Acids Research**, v. 45, n. 5, p. e35–e35, 17 mar. 2017.

DELLI PONTI, R. et al. A Method for RNA Structure Prediction Shows Evidence for Structure in lncRNAs. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 5, 3 dez. 2018.

DEMIRBAS, A. Tomorrow's biofuels: Goals and hopes. **Energy Sources, Part A: Recovery, Utilization, and Environmental Effects**, v. 39, n. 7, p. 673–679, 3 abr. 2017.

DERRIEN, T. et al. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: Analysis of their gene structure, evolution, and expression. **Genome Research**, v. 22, n. 9, p. 1775–1789, 2012.

DEUTSCH, E. W. et al. A guided tour of the Trans-Proteomic Pipeline. **PROTEOMICS**, v. 10, n. 6, p. 1150–1159, 25 jan. 2010.

DIAS, M. O. S. et al. Integrated versus stand-alone second generation ethanol production from sugarcane bagasse and trash. **Bioresource Technology**, 2012.

DING, J. et al. Tolerance and stress response to ethanol in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 85, n. 2, p. 253–263, 16 nov. 2009.

DU MEE, D. J. M. et al. Efficient termination of nuclear lncRNA transcription promotes mitochondrial genome maintenance. **eLife**, v. 7, 5 mar. 2018.

DUSS, O. et al. Structural basis of the non-coding RNA RsmZ acting as a protein sponge. **Nature**, v. 509, p. 588, 14 maio 2014.

EBISUYA, M. et al. Ripples from neighbouring transcription. **Nature Cell Biology**, v. 10, n. 9, p. 1106–1113, 10 set. 2008.

ENGREITZ, J. M. et al. Local regulation of gene expression by lncRNA promoters,

transcription and splicing. **Nature**, v. 539, n. 7629, p. 452–455, 26 nov. 2016.

EPP, J. A.; CHANT, J. An IQGAP-related protein controls actin-ring formation and cytokinesis in yeast. **Current biology : CB**, v. 7, n. 12, p. 921–9, 1 dez. 1997.

FIEDUREK, J.; SKOWRONEK, M.; GROMADA, A. Selection and adaptation of *Saccharomyces cerevisiae* to increased ethanol tolerance and production. **Polish journal of microbiology**, v. 60, n. 1, p. 51–8, 2011.

FRAENKEL, D. Carbohydrate Metabolism. **Cold Spring Harbor Monograph Archive**, n. 11B, p. 39, 1982.

FRANKISH, A. et al. GENCODE reference annotation for the human and mouse genomes. **Nucleic Acids Research**, v. 47, n. D1, p. D766–D773, 8 jan. 2019.

FU, L. et al. CD-HIT: accelerated for clustering the next-generation sequencing data. **Bioinformatics**, v. 28, n. 23, p. 3150–3152, dez. 2012.

GARDING, A. et al. Epigenetic Upregulation of lncRNAs at 13q14.3 in Leukemia Is Linked to the In Cis Downregulation of a Gene Cluster That Targets NF-κB. **PLoS Genetics**, v. 9, n. 4, p. e1003373, 4 abr. 2013.

GARG, A. et al. A long noncoding (lnc)RNA governs expression of the phosphate transporter Pho84 in fission yeast and has cascading effects on the flanking prt lncRNA and pho1 genes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 293, n. 12, p. 4456–4467, 23 mar. 2018.

GEISLER, S.; COLLIER, J. RNA in unexpected places: long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 14, n. 11, p. 699–712, 9 nov. 2013.

GHAREIB, M.; YOUSSEF, K. A.; KHALIL, A. A. Ethanol tolerance of *Saccharomyces cerevisiae* and its relationship to lipid content and composition. **Folia microbiologica**, v. 33, n. 6, p. 447–52, 1988.

GOUD, B. S.; ULAGANATHAN, K. RNA-seq analysis of transcriptomes for assessing stress tolerance of *S. cerevisiae* strain, NCIM3186. **bioRxiv**, p. 609370, 1 jan. 2019.

GUIL, S.; ESTELLER, M. Cis-acting noncoding RNAs: friends and foes. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 19, n. 11, p. 1068–1075, 6 nov. 2012.

HAARER, B. K. et al. SEC3 mutations are synthetically lethal with profilin mutations and cause defects in diploid-specific bud-site selection. **Genetics**, v. 144, n. 2, p. 495–510, out. 1996.

HAAS, B. J. et al. De novo transcript sequence reconstruction from RNA-seq using the Trinity platform for reference generation and analysis. **Nature Protocols**, v. 8, n. 8, p. 1494–1512, 11 ago. 2013.

HALLSWORTH, J. E. et al. Compatible solutes protect against chaotrope (ethanol)-induced, nonosmotic water stress. **Applied and environmental microbiology**, v. 69, n. 12, p. 7032–4, dez. 2003.

HE, B. et al. Optimal assembly strategies of transcriptome related to ploidies of eukaryotic organisms. **BMC Genomics**, v. 16, n. 1, p. 65, 2015.

HUANG, M. et al. Efficient protein production by yeast requires global tuning of metabolism. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 1131, 25 dez. 2017.

HUANG, X. CAP3: A DNA Sequence Assembly Program. **Genome Research**, v. 9, n. 9, p. 868–877, 1 set. 1999.

INGRAM, L. O. Ethanol tolerance in bacteria. **Critical reviews in biotechnology**, v. 9, n. 4, p. 305–19, 1990.

IZAWA, S.; INOUE, Y. Post-transcriptional regulation of gene expression in yeast under ethanol stress. **Biotechnology and Applied Biochemistry**, v. 53, n. 2, p. 93, 1 jun. 2009.

JIA, K.; ZHANG, Y.; LI, Y. Systematic engineering of microorganisms to improve alcohol tolerance. **Engineering in Life Sciences**, v. 10, n. 5, p. 422–429, out. 2010.

JOHNSON, L. S.; EDDY, S. R.; PORTUGALY, E. Hidden Markov model speed heuristic and iterative HMM search procedure. **BMC Bioinformatics**, v. 11, n. 1, p. 431, 18 dez. 2010.

JOUNG, J. et al. Genome-scale activation screen identifies a lncRNA locus regulating a gene neighbourhood. **Nature**, v. 548, p. 343, 11 ago. 2017.

KADAUKE, S.; BLOBEL, G. A. Chromatin loops in gene regulation. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1789, n. 1, p. 17–25, jan. 2009.

KALVARI, I. et al. Rfam 13.0: shifting to a genome-centric resource for non-coding RNA families. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. D1, p. D335–D342, 4 jan. 2018.

KANEHISA, M. et al. KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. **Nucleic acids research**, v. 45, n. D1, p. D353–D361, 2017.

KANG, K. et al. Linking genetic, metabolic, and phenotypic diversity among *Saccharomyces cerevisiae* strains using multi-omics associations. **GigaScience**, v. 8, n. 4, abr. 2019.

KARUPPIAH, R. et al. Energy optimization for the design of corn-based ethanol plants. **AIChE Journal**, v. 54, n. 6, p. 1499–1525, jun. 2008.

KASAVI, C. et al. A system based network approach to ethanol tolerance in *Saccharomyces cerevisiae*. **BMC Systems Biology**, v. 8, n. 1, p. 90, 8 dez. 2014.

KIM, D.; LANGMEAD, B.; SALZBERG, S. L. HISAT: a fast spliced aligner with low memory requirements. **Nature Methods**, v. 12, p. 357, 9 mar. 2015.

KIM, J. et al. LncRNA OIP5-AS1/cyrano sponges RNA-binding protein HuR. **Nucleic Acids**

Research, v. 44, n. 5, p. 2378–2392, 18 mar. 2016.

KIM, T.-K. et al. Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers. **Nature**, v. 465, n. 7295, p. 182–187, 14 maio 2010.

KIM, T.-K.; HEMBERG, M.; GRAY, J. M. Enhancer RNAs: A Class of Long Noncoding RNAs Synthesized at Enhancers: Figure 1. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 7, n. 1, p. a018622, 5 jan. 2015.

KOJIMA, R. et al. Identification of multi-copy suppressors for endoplasmic reticulum-mitochondria tethering proteins in *Saccharomyces cerevisiae*. **FEBS letters**, v. 590, n. 18, p. 3061–70, 2016.

KONG, L. et al. CPC: assess the protein-coding potential of transcripts using sequence features and support vector machine. **Nucleic acids research**, v. 35, n. Web Server issue, p. W345-9, jul. 2007.

KONG, Y.; HSIEH, C.-H.; ALONSO, L. C. ANRIL: A lncRNA at the CDKN2A/B Locus With Roles in Cancer and Metabolic Disease. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, 24 jul. 2018.

KORNIENKO, A. E. et al. Gene regulation by the act of long non-coding RNA transcription. **BMC Biology**, v. 11, n. 1, p. 59, 2013.

LAI, F. et al. Activating RNAs associate with Mediator to enhance chromatin architecture and transcription. **Nature**, v. 494, n. 7438, p. 497–501, 17 fev. 2013.

LANGMEAD, B.; SALZBERG, S. L. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. **Nature Methods**, v. 9, n. 4, p. 357–359, 4 abr. 2012.

LEWIS, J. A. et al. Exploiting Natural Variation in *Saccharomyces cerevisiae* to Identify Genes for Increased Ethanol Resistance. **Genetics**, v. 186, n. 4, p. 1197–1205, dez. 2010.

LI, B. T.; LIM, J. X.; LING, M. H. T. Analyzing Transcriptome-Phenotype Correlations. In: **Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology**. [s.l.] Elsevier, 2019. p. 819–824.

LI, D. et al. Identification of a novel human long non-coding RNA that regulates hepatic lipid metabolism by inhibiting SREBP-1c. **International Journal of Biological Sciences**, v. 13, n. 3, p. 349–357, 2017.

LI, H. et al. Expression profile of long non-coding RNAs in cardiomyocytes exposed to acute ischemic hypoxia. **Molecular Medicine Reports**, 13 nov. 2018a.

LI, Y. et al. Long noncoding RNA BDNF-AS inversely regulated BDNF and modulated high-glucose induced apoptosis in human retinal pigment epithelial cells. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 119, n. 1, p. 817–823, jan. 2018b.

LI, Z. et al. The Role of Long Noncoding RNAs in Gene Expression Regulation. In: **Gene Expression Profiling in Cancer**. [s.l.] IntechOpen, 2019.

- LICATA, L. et al. MINT, the molecular interaction database: 2012 update. **Nucleic Acids Research**, v. 40, n. D1, p. D857–D861, jan. 2012.
- LIN, Y. et al. Factors affecting ethanol fermentation using *Saccharomyces cerevisiae* BY4742. **Biomass and Bioenergy**, v. 47, p. 395–401, 1 dez. 2012.
- LIU, S. et al. De Novo Transcriptome Assembly in Chili Pepper (*Capsicum frutescens*) to Identify Genes Involved in the Biosynthesis of Capsaicinoids. **PLoS ONE**, v. 8, n. 1, p. e48156, jan. 2013.
- LONG, Y. et al. How do lncRNAs regulate transcription? **Science Advances**, v. 3, n. 9, p. eaao2110, 27 set. 2017.
- LOVE, M. I.; HUBER, W.; ANDERS, S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. **Genome Biology**, v. 15, n. 12, p. 550, 5 dez. 2014.
- LU, Q. et al. Computational prediction of associations between long non-coding RNAs and proteins. **BMC Genomics**, v. 14, n. 1, p. 651, 2013.
- LUO, W. et al. GAGE: generally applicable gene set enrichment for pathway analysis. **BMC Bioinformatics**, v. 10, n. 1, p. 161, 2009.
- MA, L.; BAJIC, V. B.; ZHANG, Z. On the classification of long non-coding RNAs. **RNA Biology**, v. 10, n. 6, p. 924–933, 27 jun. 2013.
- MA, M. et al. Long Noncoding RNA GCASPC, a Target of miR-17-3p, Negatively Regulates Pyruvate Carboxylase–Dependent Cell Proliferation in Gallbladder Cancer. **Cancer Research**, v. 76, n. 18, p. 5361–5371, 15 set. 2016.
- MA, M.; LIU, Z. L. Mechanisms of ethanol tolerance in *Saccharomyces cerevisiae*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 87, n. 3, p. 829–845, 13 jul. 2010.
- MATSUO, Y. et al. Coupled GTPase and remodelling ATPase activities form a checkpoint for ribosome export. **Nature**, v. 505, n. 7481, p. 112–116, 2 jan. 2014.
- MERCER, T. R.; MATTICK, J. S. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 20, n. 3, p. 300–307, 5 mar. 2013.
- MUSSATTO, S. I. et al. Technological trends, global market, and challenges of bio-ethanol production. **Biotechnology advances**, v. 28, n. 6, p. 817–830, 2010.
- NARENDRANATH, N. V.; POWER, R. Relationship between pH and Medium Dissolved Solids in Terms of Growth and Metabolism of *Lactobacilli* and *Saccharomyces cerevisiae* during Ethanol Production. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 71, n. 5, p. 2239–2243, 1 maio 2005.
- NELSON, B. R. et al. A peptide encoded by a transcript annotated as long noncoding RNA enhances SERCA activity in muscle. **Science**, v. 351, n. 6270, p. 271 LP-275, 15 jan. 2016.

NEUMANN, P. et al. The lncRNA GATA6-AS epigenetically regulates endothelial gene expression via interaction with LOXL2. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 237, 2018.

NIEDERER, R. O.; HASS, E. P.; ZAPPULLA, D. C. Long Noncoding RNAs in the Yeast *S. cerevisiae*. In: [s.l: s.n.]. p. 119–132.

NING, Q. et al. The Evolution and Expression Pattern of Human Overlapping lncRNA and Protein-coding Gene Pairs. **Scientific Reports**, v. 7, p. 42775, 27 mar. 2017.

NITSCHKE, A.; STADLER, P. F. Evolutionary clues in lncRNAs. **Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA**, v. 8, n. 1, p. e1376, jan. 2017.

NOVIELLO, T. M. R. et al. Detection of long non-coding RNA homology, a comparative study on alignment and alignment-free metrics. **BMC Bioinformatics**, v. 19, n. 1, p. 407, 6 dez. 2018.

ØROM, U. A. et al. Long Noncoding RNAs with Enhancer-like Function in Human Cells. **Cell**, v. 143, n. 1, p. 46–58, out. 2010.

OSHLACK, A.; ROBINSON, M. D.; YOUNG, M. D. From RNA-seq reads to differential expression results. **Genome biology**, v. 11, n. 12, p. 220, 2010.

PAYTUVÍ GALLART, A. et al. GREENC: a Wiki-based database of plant lncRNAs. **Nucleic Acids Research**, v. 44, n. D1, p. D1161–D1166, 4 jan. 2016.

PELECHANO, V.; CHÁVEZ, S.; PÉREZ-ORTÍN, J. E. A Complete Set of Nascent Transcription Rates for Yeast Genes. **PLoS ONE**, v. 5, n. 11, p. e15442, 16 nov. 2010.

PENG, Y. et al. IDBA-UD: a de novo assembler for single-cell and metagenomic sequencing data with highly uneven depth. **Bioinformatics**, v. 28, n. 11, p. 1420–1428, 1 jun. 2012.

PETRYSZAK, R. et al. Expression Atlas update--a database of gene and transcript expression from microarray- and sequencing-based functional genomics experiments. **Nucleic acids research**, v. 42, n. Database issue, p. D926-32, jan. 2014.

PFEIFFER, T.; MORLEY, A. An evolutionary perspective on the Crabtree effect. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 1, 21 out. 2014.

PORTO, F. W.; DAULATABAD, S. V.; JANGA, S. C. Long Non-Coding RNA Expression Levels Modulate Cell-Type-Specific Splicing Patterns by Altering Their Interaction Landscape with RNA-Binding Proteins. **Genes**, v. 10, n. 8, p. 593, 6 ago. 2019.

PRASERTWASU, S. et al. Efficient process for ethanol production from Thai Mission grass (*Pennisetum polystachion*). **Bioresource Technology**, v. 163, p. 152–159, 1 jul. 2014.

QIU, Z.; JIANG, R. Improving *Saccharomyces cerevisiae* ethanol production and tolerance via RNA polymerase II subunit Rpb7. **Biotechnology for Biofuels**, v. 10, n. 1, p. 125, 15 dez. 2017.

QUINLAN, A. R.; HALL, I. M. BEDTools: a flexible suite of utilities for comparing genomic

features. **Bioinformatics**, v. 26, n. 6, p. 841–842, 15 mar. 2010.

RABINOVITCH-DEERE, C. A. et al. Synthetic Biology and Metabolic Engineering Approaches To Produce Biofuels. **Chemical Reviews**, v. 113, n. 7, p. 4611–4632, 10 jul. 2013.

REIJNDERS, L. Conditions for the sustainability of biomass based fuel use. **Energy Policy**, v. 34, n. 7, p. 863–876, 1 maio 2006.

RICE, P.; LONGDEN, I.; BLEASBY, A. EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite. **Trends in Genetics**, v. 16, n. 6, p. 276–277, jun. 2000.

SAKHARKAR, M. K.; CHOW, V. T. K.; KANGUEANE, P. Distributions of exons and introns in the human genome. **In silico biology**, v. 4, n. 4, p. 387–93, 2004.

SAXONOV, S.; BERG, P.; BRUTLAG, D. L. A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 5, p. 1412–1417, 31 jan. 2006.

SCHOR, I. E. et al. Non-coding RNA Expression, Function, and Variation during Drosophila Embryogenesis. **Current Biology**, v. 28, n. 22, p. 3547–3561.e9, nov. 2018.

SCHULZ, M. H. et al. Oases: robust de novo RNA-seq assembly across the dynamic range of expression levels. **Bioinformatics**, v. 28, n. 8, p. 1086–1092, abr. 2012.

SENMATSU, S. et al. lncRNA transcriptional initiation induces chromatin remodeling within a limited range in the fission yeast *fbp1* promoter. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 299, 2019.

SHEKHAWAT, K. et al. RNA-seq based transcriptional analysis of *Saccharomyces cerevisiae* and *Lachancea thermotolerans* in mixed-culture fermentations under anaerobic conditions. **BMC Genomics**, v. 20, n. 1, p. 145, 18 dez. 2019.

SHI, D.; WANG, C.; WANG, K. Genome shuffling to improve thermotolerance, ethanol tolerance and ethanol productivity of *Saccharomyces cerevisiae*. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, v. 36, n. 1, p. 139–147, 10 jan. 2009.

SHIH, J.-W. et al. Long noncoding RNA LncHIFCAR/MIR31HG is a HIF-1 α co-activator driving oral cancer progression. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 15874, 22 ago. 2017.

SINGH, G. et al. The Clothes Make the mRNA: Past and Present Trends in mRNP Fashion. **Annual Review of Biochemistry**, v. 84, n. 1, p. 325–354, 2 jun. 2015.

SMIT, A.; HUBLEY, R.; GREEN, P. RepeatMasker Open-4.0. 2013.

SMOLLE, M. et al. Current Insights into Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) in Prostate Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 2, p. 473, 22 fev. 2017.

STANLEY, D. et al. The ethanol stress response and ethanol tolerance of *Saccharomyces*

cerevisiae. **Journal of applied microbiology**, v. 109, n. 1, p. 13–24, jul. 2010a.

STANLEY, D. et al. Transcriptional changes associated with ethanol tolerance in *Saccharomyces cerevisiae*. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 88, n. 1, p. 231–239, 27 set. 2010b.

STATON, E.; CHEF, B. Pairfq: Pairfq version 0.16.1. **Zenodo**, 2016.

SUPEK, F. et al. REVIGO Summarizes and Visualizes Long Lists of Gene Ontology Terms. **PLoS ONE**, v. 6, n. 7, p. e21800, 18 jul. 2011.

TEIXEIRA, M. C. et al. YEASTRACT: an upgraded database for the analysis of transcription regulatory networks in *Saccharomyces cerevisiae*. **Nucleic Acids Research**, v. 46, n. D1, p. D348–D353, 4 jan. 2018.

TERBUSH, D. R. et al. The Exocyst is a multiprotein complex required for exocytosis in *Saccharomyces cerevisiae*. **The EMBO journal**, v. 15, n. 23, p. 6483–94, 2 dez. 1996.

THAMMASITTIRONG, S. N.-R. et al. Ethanol Production Potential of Ethanol-Tolerant *Saccharomyces* and Non-*Saccharomyces* Yeasts. **Polish journal of microbiology**, v. 61, n. 3, p. 219–221, 28 set. 2012.

THINES, L. et al. The yeast protein Gdt1p transports Mn²⁺ ions and thereby regulates manganese homeostasis in the Golgi. **The Journal of biological chemistry**, v. 293, n. 21, p. 8048–8055, 2018.

TILL, P.; MACH, R. L.; MACH-AIGNER, A. R. A current view on long noncoding RNAs in yeast and filamentous fungi. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 102, n. 17, p. 7319–7331, 4 set. 2018.

TRAN, N. et al. The AS-RBM15 lncRNA enhances RBM15 protein translation during megakaryocyte differentiation. **EMBO reports**, v. 17, n. 6, p. 887–900, 26 jun. 2016.

TRIPATHI, V. et al. The Nuclear-Retained Noncoding RNA MALAT1 Regulates Alternative Splicing by Modulating SR Splicing Factor Phosphorylation. **Molecular Cell**, v. 39, n. 6, p. 925–938, set. 2010.

TSAI, M.-C. et al. Long Noncoding RNA as Modular Scaffold of Histone Modification Complexes. **Science**, v. 329, n. 5992, p. 689–693, 6 ago. 2010.

TZFIRA, T. Molecular Biology of the Cell. Fifth Edition. By Bruce Alberts , Alexander Johnson , Julian Lewis , Martin Raff , Keith Roberts , and , Peter Walter ; with problems by John Wilson and Tim Hunt. Garland Science . New York: Taylor & Francis Group. \$142.00 (. **The Quarterly Review of Biology**, v. 83, n. 3, p. 311–311, set. 2008.

WANG, H. et al. The relationship between lysine 4 on histone H3 methylation levels of alcohol tolerance genes and changes of ethanol tolerance in *Saccharomyces cerevisiae*. **Microbial Biotechnology**, v. 7, n. 4, p. 307–314, jul. 2014.

- WANG, K. C. et al. A long noncoding RNA maintains active chromatin to coordinate homeotic gene expression. **Nature**, v. 472, n. 7341, p. 120–124, 20 abr. 2011.
- WANG, K. C.; CHANG, H. Y. Molecular Mechanisms of Long Noncoding RNAs. **Molecular Cell**, v. 43, n. 6, p. 904–914, 2011.
- WANG, L. et al. LncRNA Dum interacts with Dnmts to regulate Dppa2 expression during myogenic differentiation and muscle regeneration. **Cell Research**, v. 25, n. 3, p. 335–350, 17 mar. 2015.
- WANG, P. et al. Identification and functional prediction of cold-related long non-coding RNA (lncRNA) in grapevine. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 6638, 29 dez. 2019.
- WANG, Y. et al. Overexpressing lncRNA LAIR increases grain yield and regulates neighbouring gene cluster expression in rice. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 3516, 2018.
- WARD, C. O. et al. Effect of lysine on toxicity and depressant effects of ethanol in rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 22, n. 3, p. 422–426, jul. 1972.
- WILUSZ, J. E.; SUNWOO, H.; SPECTOR, D. L. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. **Genes & Development**, v. 23, n. 13, p. 1494–1504, 1 jul. 2009.
- WOHLBACH, D. J. et al. Comparative genomics of *Saccharomyces cerevisiae* natural isolates for bioenergy production. **Genome biology and evolution**, v. 6, n. 9, p. 2557–66, set. 2014.
- WOLF, I. **Identificação de assinaturas sistêmicas associadas à tolerância ao etanol em linhagens de *Saccharomyces cerevisiae***. [s.l.] UNESP - Botucatu, 2019.
- WU, T. D.; WATANABE, C. K. GMAP: a genomic mapping and alignment program for mRNA and EST sequences. **Bioinformatics**, v. 21, n. 9, p. 1859–1875, 1 maio 2005.
- XIAO, Y.; ZHANG, J.; DENG, L. Prediction of lncRNA-protein interactions using HeteSim scores based on heterogeneous networks. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 3664, 16 dez. 2017.
- YAMASHITA, A.; SHICHINO, Y.; YAMAMOTO, M. The long non-coding RNA world in yeasts. **Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms**, v. 1859, n. 1, p. 147–154, 2016.
- YAN, P. et al. Cis- and trans-acting lncRNAs in pluripotency and reprogramming. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 46, p. 170–178, out. 2017.
- YOON, J.-H.; ABDELMOHSEN, K.; GOROSPE, M. Posttranscriptional Gene Regulation by Long Noncoding RNA. **Journal of Molecular Biology**, v. 425, n. 19, p. 3723–3730, out. 2013.
- YU, F. et al. LnChrom: a resource of experimentally validated lncRNA–chromatin

interactions in human and mouse. **Database**, v. 2018, 1 jan. 2018.

YU, K. O. et al. Increased ethanol production from glycerol by *Saccharomyces cerevisiae* strains with enhanced stress tolerance from the overexpression of SAGA complex components. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 51, n. 4, p. 237–243, set. 2012.

ZABED, H. et al. Bioethanol production from renewable sources: Current perspectives and technological progress. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 71, p. 475–501, 1 maio 2017.

ZHANG, A. et al. LncRNA HOTAIR Enhances the Androgen-Receptor-Mediated Transcriptional Program and Drives Castration-Resistant Prostate Cancer. **Cell Reports**, v. 13, n. 1, p. 209–221, out. 2015.

ZHANG, Y. et al. The importance of engineering physiological functionality into microbes. **Trends in Biotechnology**, v. 27, n. 12, p. 664–672, dez. 2009.

ZHAO, Y. et al. NONCODE 2016: an informative and valuable data source of long non-coding RNAs. **Nucleic Acids Research**, v. 44, n. D1, p. D203–D208, 4 jan. 2016.

ZHU, J. et al. Function of lncRNAs and approaches to lncRNA-protein interactions. **Science China Life Sciences**, v. 56, n. 10, p. 876–885, 5 out. 2013.