

A Newton's cradle with five silver spheres and green rods, set against a light green background with a subtle pattern of DNA double helix structures.

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Estado da
Arte da
Pesquisa em
Recursos
Genéticos
2

Atena
Editora
Ano 2020

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

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Estado da
Arte da
Pesquisa em
Recursos
Genéticos
2

Atena
Editora
Ano 2020

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

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

Diagramação: Lorena Prestes

Edição de Arte: Lorena Prestes

Revisão: Os Autores



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

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Prof^a Dr^a Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

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

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

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

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

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

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

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

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

APRESENTAÇÃO

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

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

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

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

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

Nosso objetivo com este segundo volume é que mais uma vez o conteúdo deste material possa agregar de maneira significativa aos conhecimentos do leitor somados aos novos conceitos aplicados à genética, influenciando e estimulando cada vez mais a pesquisa nesta área em nosso país. Parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido e disponibilizado para que as novas gerações se interessem cada vez mais pelo ensino e pesquisa em genética.

Desejo à todos uma ótima leitura!

SUMÁRIO

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

METODOLOGIA PARA ESTUDO DO CRESCIMENTO DE GALINHAS NATURALIZADAS

Data de aceite: 16/06/2020

Data de submissão: 17/01/2020

Vicente Ibiapina Neto

Universidade Federal do Piauí, Pós-graduando
em Ciência Animal
Teresina – Piauí
<http://lattes.cnpq.br/0072877646211278>

Firmino José Vieira Barbosa

Universidade Estadual do Piauí, Centro de
Ciências Agrárias
Teresina – Piauí
<http://lattes.cnpq.br/7404082791209177>

José Elivalto Guimarães Campelo

Universidade Federal do Piauí, Departamento
de Zootecnia
Teresina – Piauí
<http://lattes.cnpq.br/0412126602652223>

José Lindenberg Rocha Sarmiento

Universidade Federal do Piauí, Departamento
de Zootecnia
Teresina – Piauí
<http://lattes.cnpq.br/1991742176699922>

RESUMO: Na região Nordeste do Brasil, existem vários grupos genéticos de galinhas naturalizadas que correm risco iminente de extinção e devem ser conservadas. Poucas pesquisas têm sido feitas para a caracterização do crescimento dessas

aves e são informações importantes para orientar a conservação delas de modo que a variabilidade seja mantida. Assim sendo, este trabalho objetiva apresentar modelos, os métodos, critérios de avaliação dos resultados e um resumo de programação de análise de curva de crescimento utilizando o software RStudio.

PALAVRAS-CHAVE: AIC, BIC, recursos genéticos

METHODOLOGY FOR STUDYING THE GROWTH OF NATURALIZED CHICKENS

ABSTRAT: In the Northeast region of Brazil, there are several genetic groups of naturalized chickens that are imminently at risk of extinction and should be conserved. Little research has been done to characterize the growth of these chickens and is important information to guide their conservation so that variability is maintained. Therefore, this paper aims to present models, methods, results evaluation criteria and a summary of the growth curve analysis programming using the RStudio software.

KEYWORDS: AIC, BIC, genetic resources

1 | INTRODUÇÃO

A galinha doméstica é originária da

Índia e foi introduzida no Brasil por ocasião do descobrimento e colonização. Estas aves foram criadas durante séculos sem receberem práticas de manejo adequadas e submetidas a situações adversas de criação. Assim, adquiriram resistência a algumas doenças e se tornaram adaptadas ao clima local, tornando-as naturalizadas (BARBOSA, 2006).

Os animais naturalizados geralmente apresentam grande diversidade genética e devem ser incluídos em programas de conservação. Há várias razões para a conservação de recursos genéticos de animais de produção, uma delas seria a manutenção de raças raras ou locais, uma vez que as mesmas podem cumprir as exigências específicas em relação às regiões de origem, ao clima ou produzir produtos típicos regionais. Além disso, as raças locais são vistas como patrimônio cultural e genético, por isso devem ser preservadas (WOELDERS et al., 2006).

Além destes, a FAO (Food and Agriculture Organization) considera também o potencial econômico, o risco de extinção, a oportunidade de pesquisa e o treinamento pessoal como razões de conservação de recursos genéticos.

Compreender a extensão da diversidade genética desses animais é fundamental para o desenvolvimento de coleções em bancos de germoplasma, bem como para o desenvolvimento de estratégias para conservar e explorar esses recursos (FARUQUE et al., 2010). As linhagens pertencentes a instituições públicas e grandes empresas comerciais de criação, o entendimento é considerável devido às avaliações constantes, e isto não ocorre com as raças de várias espécies em extinção, principalmente de galinhas, pela falta de conhecimento na estrutura de pedigree, produção e população, além dos níveis moleculares (BLACKBURN, 2006).

A caracterização de galinhas por meio do uso de marcadores genéticos é útil para o estabelecimento de plano para conservação como recurso genético (TADANO et al., 2013). Da mesma maneira, a identificação do padrão e do potencial de crescimento de aves naturalizadas também é relevante e deve ser considerado complementar ao processo de caracterização fenotípica e genética.

Na literatura existem vários trabalhos estimando curvas de crescimento para aves melhoradas como o frango de corte (MARCATO et al., 2010; ZUIDHOF et al., 2014), galinhas de postura (GALEANO-VASCO et al., 2014), codornas (BONAFÉ et al., 2011; DRUMOND et al., 2013), aves caipiras (MORAIS et al., 2015; VELOSO et al., 2015), dentre outras.

Poucas pesquisas, no entanto, têm sido feitas para a caracterização do crescimento de aves naturalizadas de interesse econômico. Esses animais podem apresentar padrão de crescimento diferenciado das demais aves citadas. Isso requer a identificação de modelos apropriados. Os resultados obtidos podem ser utilizados para orientar a conservação das aves de modo que a variabilidade existente entre os animais seja mantida.

Essas informações também possibilitam a identificação dos animais que apresentam maior taxa de crescimento e precocidade. De tal modo, podem contribuir para conservação sustentável uma vez que fornecem dados que possibilitam o ajuste do manejo alimentar, ganho de peso, dentre outros. Assim, este capítulo objetiva divulgar metodologias apropriadas para estudos de crescimento de aves naturalizadas, assim como para outros animais domésticos.

Os modelos, os métodos e critérios de avaliação dos mesmos são descritos a seguir. Também é apresentado um resumo de programação de análise de curva de crescimento utilizando o software RStudio versão 3.4.2.

2 | MODELOS NÃO LINEARES

Vários são os modelos empregados para descrever a curva de crescimento dos animais. Veloso et al. (2015) recomendam os modelos de Gompertz, von Bertalanffy e Logístico para avaliar o crescimento de frangos caipiras. Freitas (2005) sugere os mesmos modelos para avaliar o crescimento de aves. Morais et al. (2015) afirmam que o modelo Quadrático Logarítmico pode ser utilizado para descrever a curva de crescimento de linhagens de frangos caipiras.

Os modelos comumente utilizados para descrever curva de crescimento dos animais e suas propriedades estão descritos na Tabela 1.

Modelos	Fórmula Geral	TCI	TCA	PPI	IPI
Brody	$y = A(1 - be^{-kt}) + \varepsilon$	$Abk e^{-kt}$	bke^{-kt}	-	-
Von Bertalanffy	$y = A(1 - be^{-kt})^3 + \varepsilon$	$3Abke^{-kt}(1 - be^{-kt})^2$	$3bke^{-kt}(1 + be^{-kt})^2$	$8A/27$	$\log_e(3b)/k$
Logístico	$y = A/(1 + be^{-kt}) + \varepsilon$	$ybk/(1 + be^{-kt}) e^{-kt}$	$bke^{-kt}/(1 + be^{-kt})^2$	$A/2$	$(\ln b)/k$
Gompertz	$y = Ae(-be^{-kt}) + \varepsilon$	$bkye^{-kt}$	kye^{-kt}/A	A/e	$(\log b)/k$

Tabela 1. Modelos não lineares de Brody, Von Bertalanffy, Logístico e Gompertz e suas respectivas Taxa de Crescimento Instantânea (TCI), Taxa de Crescimento Absoluto (TCA), Peso no Ponto de Inflexão (PPI) e Idade no Ponto de Inflexão (IPI) na curva de crescimento.

Fonte: (FREITAS, 2005)

Os modelos são compostos pelos mesmos parâmetros, A, o peso assintótico quando t (idade) tende a mais infinito, ou seja, este parâmetro é interpretado como peso à idade adulta; b, uma constante relacionada aos pesos iniciais dos animais e K, interpretado como taxa de maturação ou taxa de crescimento. O valor de y representa o peso corporal na idade t.

Existem ainda o modelo Quadrático Logarítmico, proposto por Bianchini Sobrinho (1984), é descrito por Morais et al. (2015) pela equação abaixo:

$$Y_t = a + bt + ct^2 + d \ln(t) + \varepsilon$$

em que: a é o valor assintótico do peso; b a taxa de aumento do peso; c é a taxa de decréscimo do peso e d não possui interpretação biológica.

Estes parâmetros são classificados como efeitos fixos devido a inexistência de efeitos aleatórios atribuídos aos indivíduos no modelo. Com a adição de efeitos aleatórios, os modelos passam a serem conhecidos como Modelos não Lineares Mistos por apresentarem

efeitos fixos e aleatórios.

3 | MODELOS NÃO LINEARES MISTOS

Ao submeter dados a análises de curvas de crescimento utilizando modelos não lineares de efeitos fixos, o pesquisador parte de pressupostos que os dados apresentam erros não correlacionados e homogeneidade de variância. Estes requisitos são exigidos para a realização deste tipo de análise. No entanto, dados de peso/idade de animais não apresentam esses pré-requisitos e a análise realizada apresenta resultados questionáveis e/ou duvidosos.

Uma alternativa é a inclusão no modelo de efeitos aleatórios. Assim, é incluída na avaliação a informação da variabilidade existente entre os indivíduos e os pré-requisitos de existência de erros não correlacionados e homogeneidade de variância são desprezados. A inclusão do efeito aleatório no modelo associado às diferenças entre os indivíduos permitem explicar essa variabilidade e a heterogeneidade de variância (AGGREY, 2009).

Os efeitos aleatórios são atribuídos aos parâmetros do modelo. Quanto maior o número de parâmetros deles, maiores serão as possibilidades de introdução do efeito no modelo. O vetor de parâmetros pode variar entre os indivíduos e é incorporado ao modelo da seguinte maneira:

$$\beta_i = A_i\beta + B_ib_i, \quad b_i \sim N(0, \sigma^2 D),$$

em que: β é um vetor de parâmetros de efeitos fixos ligados à população, b_i é um vetor de efeitos aleatórios associados aos indivíduos i , A_i e B_i e são matrizes de incidência dos efeitos fixos e aleatórios, respectivamente, e $\sigma^2 D$ é uma matriz de covariâncias entre os efeitos aleatórios (Lindstrom & Bates, 1990).

O modelo passa a ser então denominado Modelo não Linear Misto, pois além dos efeitos fixos como parâmetros do modelo, há também os efeitos aleatórios atribuídas às diferenças entre os indivíduos.

Os modelos da Tabela 2 possuem três parâmetros fixos (A , b e k) e dois parâmetros de efeito aleatórios (u_1 e u_2). Existe vários outros benefícios com utilização deste tipo de análise. Wang e Znidhof (2004) ao avaliarem a curva de crescimento de frangos de corte, observaram uma redução de 55% da variância do erro com a introdução do efeito aleatório. Resultados semelhantes foram obtidos por Aggrey (2009) ao avaliarem o crescimento de codornas. Nesta pesquisa a adição de um efeito aleatório possibilitou a redução de 57% da variância do erro. Com a adição de mais um segundo efeito aleatório no modelo, houve uma diminuição de 72% em relação ao primeiro modelo e de 38% em relação ao segundo.

Modelos	Fórmula Geral
Von Bertalanffy	$y = (A+u_1) * (1 - be^{-(k+u_2)*t})^3 + \epsilon$
Logístico	$y = (A+u_1) / (1 + be^{-(k+u_2)*t}) + \epsilon$
Gompertz	$y = (A+u_1)e^{-(be^{-(k+u_2)*t})} + \epsilon$

Tabela 2. Modelos não lineares mistos de Von Bertalanffy, Logístico e Gompertz.

Fonte: (GALENO-VASCO et al., 2014)

4 | MÉTODOS DE ESTIMAÇÃO DOS PARÂMETROS

Os métodos de mínimos quadrados e de máxima verossimilhança podem ser utilizados para estimar os parâmetros de modelos não lineares. Os métodos são descritos a seguir.

Considerando um sistema de equações representado por um modelo não linear:

$$Y = F(\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_n, Z_0, Z_1, \dots, Z_n) + \epsilon = F(\beta^*) + \epsilon$$

onde Z é uma matriz de variáveis independentes, β^* é um vetor dos parâmetros, ϵ é o vetor de erro e F é uma função com parâmetros e variáveis independentes. As estimativas dos parâmetros podem ser obtidas por dois métodos. O primeiro é minimizar $L(\beta) = 0,5(\epsilon'\epsilon)$, com $\epsilon = Y - F(\beta)$ e β com β^* uma estimativa de β^* .

O segundo método é resolver as equações não lineares $X'F(\beta) = X'Y$. No entanto, como $X = \frac{\partial F}{\partial \beta}$ (derivadas parciais) e $F(\beta)$ são calculados em função de β , uma solução final não é possível ser encontrada. Assim, busca-se utilizar um processo iterativo no qual os valores iniciais dos parâmetros β são continuamente melhorados até que a soma dos quadrados dos resíduos seja minimizada.

O processo iterativo dá início aos cálculos com os valores iniciais dos parâmetros introduzidos na análise. Posteriormente, X e Y são usados para calcular um Δ da seguinte maneira: $SSE(\beta_0 + k\Delta) < SSE(\beta_0)$, com SSE sendo a soma dos quadrados dos resíduos. A diferença entre os métodos utilizados para ajustar os modelos está na maneira como o Δ é calculado para modificar o vetor dos parâmetros:

$$\text{Steepest descent: } \Delta = X' \epsilon$$

$$\text{Gauss - Newton: } \Delta = (X'X)^{-1} X' \epsilon$$

$$\text{Newton: } \Delta = (G^{-1}) X' \epsilon$$

$$\text{Marquardt: } \Delta = (X'X + \lambda \text{diag}(X'X))^{-1} X' \epsilon$$

em que X é uma matriz de derivadas parciais, $\epsilon = Y - F(\beta)$.

Nos modelos não lineares mistos as estimativas dos parâmetros são obtidas utilizando a metodologia de máxima verossimilhança. Em consequência da falta de dados relativos aos efeitos aleatórios, as estimativas de máxima verossimilhança são baseadas em uma função marginal de y . Assim, é utilizado o método de máxima verossimilhança marginal.

Como a função geralmente é não linear em relação aos parâmetros, a função não finaliza gerando os resultados das estimativas. Assim, são propostos diferentes métodos de aproximação. Um deles é o algoritmo de estimação descrito por Lindstrom e Bates (1990). O algoritmo alterna entre soluções de mínimos quadrados ponderados e máxima verossimilhança, até atingir a convergência.

5 | CRITÉRIOS DE CONVERGÊNCIA

Independentemente do método iterativo utilizado para estimar os parâmetros, a medida de convergência de Bates e Watts é usada para determinar o quanto o modelo se adequou aos dados de peso vivo e idade dos animais avaliados. A convergência ocorre quando:

$$\sqrt{\frac{r'X(X'X)^{-1}X'r}{LOSS^i}} < c,$$

onde r é o vetor residual e X é a matriz jacobiana. Como padrão, $c = 10^{-5}$. No entanto, existe a possibilidade de mudança do parâmetro para qualquer outro valor.

6 | ESCOLHA DO MODELO DE MELHOR AJUSTE

Os critérios mais usados para orientar a escolha do modelo de melhor ajuste da curva de crescimento são o Quadrado Médio do Resíduo ou erro do quadrado médio (QMR), é calculado dividindo-se a soma de quadrados do resíduo pelo número de observações e o Desvio Médio Absoluto dos resíduos (DMA), proposto por Sarmiento et al. (2006), é obtido pela soma dos módulos ou valores absolutos dos resíduos dividida pelo número de observações. Os modelos que apresentam os menores valores para os dois critérios são interpretados como os modelos que melhor descreveram a curva de crescimento dos animais.

Já o valor do Coeficiente de Determinação (R^2) é interpretado da maneira oposta. Os

modelos que apresentam os maiores valores são entendidos como os que mais se adequaram aos dados. O R^2 é obtido pelo cálculo do quadrado da correlação entre o peso observado e estimado e equivale a $1 - \frac{SQR}{SQT_c}$, onde SQR é a soma de quadrados do resíduo e SQT_c é a soma de quadrados total corrigida pela média, como descreve Sarmiento et al. (2006).

Os critérios de informação de Akaike – AIC e Bayesiano – BIC, também são utilizados na avaliação de modelos. No procedimento são inseridas informações de distribuição dos dados quanto a normalidade e os efeitos fixos e aleatórios.

Devido à inexistência de testes eficientes em avaliar o ajuste de dados a determinados modelos, Akaike (1974) desenvolveu um procedimento livre das ambiguidades inerentes à aplicação do procedimento de teste de hipóteses convencional. Schwarz (1978) propôs soluções Bayesianas para a seleção de modelos.

Os valores são calculados da seguinte forma: $AIC = -2\log L(\hat{\theta}) + 2(p)$ e, $BIC = -2\log L(\hat{\theta}) + \ln(N)p$, em que: p representa o número total de parâmetros estimados pelo modelo e N é o número total de observações e o $\log L(\hat{\theta})$ é o logaritmo de verossimilhança restrita. Os modelos que melhor representam os dados são aqueles que apresentaram os menores valores para AIC e BIC.

7 | ANÁLISE DE DADOS NO SOFTWARE “R”

Neste tópico apresentamos um resumo de programação de análise de curva de crescimento utilizando o software RStudio versão 3.4.2. Ressalta-se que os mesmos resultados podem ser obtidos com outras linhas de programação. Como exemplo, existe outras maneiras de entrada dos dados que não interferirão nos resultados.

Os dados (animal/idade/peso) podem ser inseridos no programa a partir de planilhas do Excel e importados para o programa R utilizando o comando “read_excel”, conforme apresentado a seguir:

```
library(readxl)

dados <- read_excel("C:/Users/Desktop/dados.xlsx", sheet = "Plan1")

require(hydroGOF)

require(nlme)

dados <- groupedData(peso~idadelanim,data=dados)
```

Após a entrada dos dados no programa, o modelo a ser utilizado deve ser descrito. Como exemplo, o modelo Logístico é inserido como exposto abaixo.

```
#modelo logístico
logistico <- function(idade,a,b,k) a/(1+b*exp(-idade*k))
logistico <- deriv(~a/(1+b*exp(-idade*k)),c("a","b","k"),function(idade,a,b,k){})
```

A função utilizada para estimar os parâmetros e o ajuste dos modelos não lineares é a nls (Nonlinear Least Squeres) do pacote stats.

```
parametros <- nls(peso~logistico(idade,a,b,k),data=dados,start=c(a=1200,b=38,k=1/30),nls.control(maxiter = 1000))
summary(parametros)
```

Os critérios utilizados na escolha do modelo de melhor ajuste são calculados da seguinte maneira:

```
#critério de informação de Akaike
AIC(parametros)

#critério de informação Bayesiano
BIC(parametros)

#R2
var(fitted(parametros))/var(dados$peso)

#DMA
sum(abs(fitted(parametros)-dados$peso))/nrow(dados)

#QMR
mse(dados$peso,fitted(parametros))
```

A função utilizada para estimar os parâmetros e o ajuste dos modelos não lineares mistos é a nlme (Nonlinear Mixed-Effects Models) do pacote de mesmo nome. Neste são inseridos os efeitos aleatórios (random). É possível atribuir o efeito aleatório em todos os parâmetros do modelo na função random=list(a~1,b~1,k~1).

```
parametrosmistos <- nlme(peso~logistico(idade,a,b,k),data=dados,fixed=list(a~1,b~1,k~1),random=list(a~1,k~1),groups=~anim,start=c(a=1200,b=38,k=1/30),control=nlmeControl(minScale=0.0000001,maxIter=1000))
```

O método iterativo dá início aos cálculos com os valores iniciais dos parâmetros introduzidos na análise no item start (`start=c(a=1200,b=38,k=1/30)`), conforme descrito no subtítulo

4 deste capítulo. Os critérios utilizados na escolha do modelo de melhor ajuste podem ser obtidos utilizando os comandos submetidos na função nls.

8 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento da forma de crescimento de animais naturalizados pode ter um padrão que lhe é peculiar, que deve ser usado para o monitoramento em rebanho em estado de conservação. Também contribui para melhor identificar a aptidão zootécnica dos animais.

Desvios do padrão de crescimento podem ser vistos como indicativo de perda de variabilidade. A redução de peso vivo das aves indica um possível aumento da ocorrência de acasalamentos entre indivíduos aparentados, que devem ser evitados. O aumento de peso vivo nas diferentes idades pode indicar a ocorrência de cruzamentos e, conseqüentemente, introgressão gênica.

REFERÊNCIAS

AGGREY, S.E. **Logistic nonlinear mixed effects model for estimating growth parameters.** Poultry Science, v. 88, n. 2, p. 276-280, 2009.

AKAIKE, H. **A new look at the statistical model identification.** IEEE Transactions on Automatic Control, v.19, p.716-723, 1974.

BARBOSA, F.J.V. **Eram “caipiras”, agora são naturalizadas.** Sapiência, Informativo Científico FAPEPI, n.9, Ano III. Teresina: 2006.

BLACKBURN, H. D. **The National Animal Germplasm Program: Challenges and Opportunities for Poultry Genetic Resources.** Poultry Science, v.85, p.210-215, 2006.

BONAFÉ, C.M. et al. **Modelos de regressão aleatória para descrição da curva de crescimento de codornas de corte.** Revista Brasileira de Zootecnia, v.40, n.4, p.765-771, 2011.

DRUMOND, E.S.C. et al. **Curvas de crescimento para codornas de corte.** Ciência Rural, v.43, n.10, p.1872-1877, 2013.

EGITO, A. A. et al. **Situação atual do banco de DNA de recursos genéticos animais no Brasil.** Archivos de Zootecnia, v. 54, n. 206-207, p. 283- 288, 2005.

FARUQUE, S. et al. **Phenotypic characterization of Native Chicken reared under intensive management system.** Journal of the Bangladesh Agricultural University, v.8, n.1, p.79-82, 2010.

FREITAS, A. R. **Curvas de crescimento na produção animal.** Revista Brasileira de Zootecnia, v.34, n.3, p.786-795. 2005.

GALEANO-VASCO, L. F. et al. **Ability of non-linear mixed models to predict growth in laying hens.** Revista Brasileira de Zootecnia, v. 43, n. 11, p. 573-578, 2014.

LINDSTROM, M.J.; BATES, D.M. **Nonlinear mixed effects models for repeated measures data.** Biometrics, v. 46, n. 3, p. 673-687, 1990.

MARCATO, S. M. et al. **Crescimento e deposição de nutrientes nos órgãos de frangos de corte de duas linhagens comerciais.** Revista Brasileira de Zootecnia, v. 39, n. 5, p.1082-1091, 2010.

MORAIS, J. et al. **Curva de crescimento de diferentes linhagens de frango de corte caipira**. *Ciência Rural*, v. 45, n. 10, p. 1872-1878, 2015.

SARMENTO, J.L.R. et al. **Estudo da curva de crescimento de ovinos Santa Inês**. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 35, p. 435-442, 2006.

SCHWARZ, G. **Estimating the dimensional of a model**. *Annals of Statistics*, v.6, p.461-464, 1978.

TADANO, R. et al. **Genetic characterization and conservation priorities of chicken lines**. *Poultry Science*, v. 92, p. 2860–2865, 2013.

VELOSO, R. C. et al. **Crescimento de genótipos de frangos tipo caipira**. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 67, n. 5, p. 1361-1371, 2015.

WANG, Z.; ZUIDHOF, M.J. **Estimation of Growth Parameters Using a Nonlinear Mixed Gompertz Model**. *Poultry Science*, v. 83, n. 6, p. 847-852, 2004.

WOELDERS, H. et al. **Animal Genetic Resources Conservation in the Netherlands and Europe: Poultry Perspective**. *Poultry Science*, v. 85. p. 216–222. 2006.

ZUIDHOF, M. J. et al. **Growth, efficiency, and yield of commercial broilers from 1957, 1978, and 2005**. *Poultry Science*, v.93, p.2970–2982, 2014.

UTILIZAÇÃO DE PARÂMETROS MORFOMÉTRICOS PARA O ACASALAMENTO DE GALINHAS NATURALIZADAS

Data de aceite: 16/06/2020

Data de submissão: 17/01/2020

Vicente Ibiapina Neto

Universidade Federal do Piauí, Pós-graduando
em Ciência Animal

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/0072877646211278>

Firmino José Vieira Barbosa

Universidade Estadual do Piauí, Centro de
Ciências Agrárias

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/7404082791209177>

Severino Cavalcante de Sousa Júnior

Universidade Federal do Piauí, Campus
Ministro Reis Velloso

Parnaíba – PI

<http://lattes.cnpq.br/5449930972116839>

RESUMO: Neste trabalho avalia-se a utilização de morfometria corporal para explorar a compatibilidade de tamanho e peso em aves naturalizadas. Avaliou-se 420 animais (210 machos e 210 fêmeas). Foram aferidos dados morfométricos relativos a peso corporal, perímetros torácico, abdominal e torácico-abdominal e os comprimentos ventral, dorsal e corporal. Foi realizada análise de correlação e de componentes principais com o SAS e

análise de agrupamento com algoritmos hierárquicos de ligação simples, ligação completa e média e Ward, com as características peso corporal, perímetro torácico-abdominal e comprimento ventral, que foram as de maior variação na análise de componentes principais. Os coeficientes de correlação entre o peso vivo e as demais características foram elevados ($P < 0,01$). A análise de componentes principais indicou que o primeiro componente foi responsável por 98,45% da variabilidade, sendo mais correlacionado com peso vivo dos animais, mostrando que é grande a contribuição do peso para caracterizar o tamanho do animal, logo indicando ser recomendável seu uso para auxiliar a formação de lotes para acasalamento que leve a compatibilidade de tamanhos dos animais. O segundo componente principal se mostrou representado pelas variáveis perímetro torácico-abdominal e comprimento ventral. Os dendrogramas resultantes da análise de agrupamento permitiram separar os animais em dois grupos distintos (machos e fêmeas). A formação dos casais deve ser feita de maneira que permita acasalar o maior reprodutor com a maior matriz, onde ambos os indivíduos serão os primeiros animais classificados na análise de agrupamento, obedecendo à sequência da esquerda para

a direita. Essa sequência deve ser respeitada de forma que reprodutor de menor peso e tamanho corporal será acasalado com a matriz com as mesmas características, sendo os últimos classificados na análise de agrupamento. Esta metodologia proporciona a formação de casais compatíveis em termos de peso e tamanho corporal.

PALAVRAS-CHAVE: análise de agrupamento, componentes principais, conservação

USE OF MORPHOMETRIC PARAMETERS FOR MATING OF NATURALIZED CHICKENS

ABSTRACT: This paper evaluates the use of body morphometry for exploring compatibility of size and weight in chickens naturalized. We evaluated 420 animals (210 males and 210 females). Morphometric data on body weight, thoracic, abdominal and thoracic-abdominal circumferences and ventral, dorsal, body lengths were measured. Correlation analysis and principal components was performed with the SAS and cluster analysis with algorithms hierarchical single linkage, complete and average linkage and Ward with the characteristics thoracic-abdominal perimeter and ventral length and body weight, which showed the highest variation in the principal component analysis. The correlation coefficients between live weight and other characteristics were increased ($P < 0.01$). The principal component analysis indicated that the first component accounted for 98.45% of the variability, being more correlated with live weight, showing that the contribution is large weight to characterize the size of the animal, immediately indicating that recommend its use to assist the formation of small batches to which mating compatibility sizes of animals. The dendrograms resulting from cluster analysis allowed to divide the animals into two groups (males and females). The formation of the couples shall be made in a manner that allows the greatest male to mate with the largest female, where both individuals are the first animals of cluster analysis, following the sequence from left to right. This sequence must be respected so that male body size and lower weight will be mated with the female with the same characteristics, the latter being classified in grouping analysis. This methodology provides for the formation of compatible couples in terms of weight and body size.

KEYWORDS: cluster analysis, principal components, conservation

1 | INTRODUÇÃO

Na criação extensiva de galinhas é recomendável que as fêmeas de lotes submetidas a acasalamentos devam apresentar compatibilidade de tamanho corporal com os machos envolvidos. Quando isso não ocorre, o macho tem dificuldades para acasalar e a produção de ovos não fertilizados aumenta.

A esse respeito, inúmeras variáveis podem ser relacionadas ao tamanho do animal e devem ser analisadas de maneira a proporcionar, além da compatibilidade de tamanho, também que ocorra a menor perda de variabilidade genética possível em decorrência dos acasalamentos realizados, quer em programas de conservação genética ou em criação comercial.

Entretanto, a utilização de muitas características pode comprometer a interpretação dos dados. Assim, faz-se necessário o uso de técnicas de análise multivariadas que possibilitem

a redução do número de variáveis avaliadas em experimentos com aves sem a ocorrência de perda de qualidade da informação, como a análise de componentes principais (Paiva et al., 2010). Além disto, nos animais naturalizados existe um agravante a mais que é a falta de informação em relação à estrutura da população, desconhecimento de pedigree e níveis de produção (Blackburn, 2006). Portanto, a realização de pesquisas que contribuam para a manutenção destes recursos genéticos se tornam necessárias.

Planos de manejos reprodutivos devem ser propostos para que não ocorram perdas de material genético ou comprometimento dos índices zootécnicos dos rebanhos, devido a acasalamentos endogâmicos (Gonçalves et al., 2011), ou por incompatibilidade entre o tamanho dos animais envolvidos nos acasalamentos, visto que, é grande a variabilidade genética entre eles (Clementino et al., 2010). Assim, trabalhos são necessários para a definição de estratégias para bom aproveitamento destes recursos genéticos (Zaragoza et al., 2013).

A análise de agrupamento, realizadas com dados obtidos de variáveis que representam o tamanho corporal de reprodutores e matrizes, pode ser utilizada para agrupar indivíduos semelhantes e, a partir disso, formar casais que sejam compatíveis em termos de tamanho e peso vivo. Nessa perspectiva, com essa pesquisa avaliou-se a utilização de análise multivariada contemplando o peso corporal e características relacionadas à morfometria do corpo da ave, para a definição de acasalamentos nesses animais compatibilizando tamanho corporal entre os sexos.

2 | METODOLOGIA EMPREGADA

Este trabalho foi realizado com dados de 420 (quatrocentos e vinte) aves adultas em plena fase reprodutiva (210 machos e 210 fêmeas), aleatoriamente escolhidas, pertencentes ao Núcleo de Conservação de Galinhas Naturalizadas do Meio-Norte do Brasil, NUGAN – MN.

As aves foram mantidas sobre as mesmas condições de manejo, onde foram adotadas as recomendações técnicas do Sistema Alternativo de Criação de Aves Caipiras – SACAC (Barbosa et al., 2007).

Foram coletados dados de peso corporal (kg) e os perímetros torácico, abdominal e torácico-abdominal (em mm), além dos comprimentos ventral, dorsal e corporal (em mm), foram mensurados conforme descrição presente na Tabela 1.

Descrição da mensuração	
Perímetros	
Torácico	Mensuração da circunferência do tórax, na parte posterior a asa;
Abdominal	Mensuração da circunferência do abdome, na parte posterior a coxa;
Torácico-Abdominal	Circunferência do corpo que passa pelo dorso do animal e desce ao ventre passando pelo lado esquerdo do pescoço e volta ao dorso pelo lado direito da cauda;
Comprimentos	
Dorsal	Comprimento desde a inserção do pescoço ao corpo, passando pelas vertebrae torácicas-dorsais e caudais até o pigóstilo;
Ventral	Comprimento desde a inserção do pescoço ao corpo, passando pelo músculo peitoral até as vértebras coccigeneas;
Corporal	Comprimento entre a ponta do bico e a ponta da cauda (sem penas).

Tabela 1. Descrição das mensurações corporais de características quantitativas em galinhas.

Os animais foram divididos em 21 lotes (com 10 machos e 10 fêmeas) com base no peso em ordem decrescente em cada sexo, de forma a apresentar tamanho proporcional, ou seja, os machos mais pesados foram agrupados às fêmeas mais pesadas e os machos mais leves com as respectivas fêmeas mais leves (Tabela 2). As análises estatísticas foram processadas utilizando o software SAS (*Statistical Analysis System* – versão 9.0). Neste, os dados foram submetidos à análise descritiva, onde se calculou média, desvio padrão, coeficiente de variação, menor e maior valores da amostra das variáveis por intermédio do procedimento MEANS e posteriormente se fez análise de correlação de Pearson entre as características avaliadas por meio do procedimento CORR.

Em seguida, foram submetidos a análise de componentes principais utilizando o procedimento PRINCOMP para identificação das variáveis com maior influência na variação dos dados. Por fim, os grupos foram submetidos a análise de agrupamento a partir dos algoritmos hierárquicos de agrupamento de ligação simples (*single linkage*), ligação completa (*complete linkage*), ligação média (*average linkage*) e Ward (1963), por meio de matrizes de distância generalizadas de Mahalanobis (D^2).

GRUPO	Peso Vivo*		PTA		CVen		% PFM
	Macho	Fêmea	Macho	Fêmea	Macho	Fêmea	
1	3913,6	2367,5	617,2	571,3	347,0	365,3	60,49
2	3598,6	2018,6	610,2	552,2	363,1	341,3	56,09
3	3336,1	1944,4	596,9	517,6	356,0	336,1	58,28
4	3209,4	1834,4	608,9	544,6	363,5	339,0	57,16
5	3091,8	1754,1	640,7	496,4	393,6	306,7	56,73
6	2979,0	1710,3	598,2	473,9	344,3	298,2	57,41
7	2900,0	1679,9	605,6	501,1	398,5	304,0	57,93
8	2851,1	1643,0	582,6	517,7	380,7	320,9	57,63
9	2786,1	1612,7	595,6	523,4	400,7	326,1	57,88
10	2693,4	1583,7	598,8	488,7	366,2	318,0	58,80
11	2623,0	1548,5	576,2	490,1	384,4	310,9	59,04
12	2550,4	1513,3	575,1	493,1	361,1	310,9	59,34
13	2460,6	1475,1	603,4	514,1	359,7	324,7	59,95
14	2398,6	1449,0	589,2	494,0	381,3	302,4	60,41
15	2330,3	1423,4	560,1	484,0	359,5	306,9	61,08
16	2257,6	1398,2	564,2	490,6	354,8	296,5	61,93
17	2169,9	1358,2	558,2	497,6	337,1	309,2	62,59
18	2073,3	1308,1	543,0	488,3	357,1	324,8	63,09
19	1977,2	1273,6	536,2	476,5	339,9	279,2	64,41
20	1859,1	1211,1	543,8	487,4	327,8	286,3	65,14
21	1528,4	1086,1	495,1	545,6	310,2	290,7	71,06

* Unidades: Peso em gramas e medidas morfométricas em milímetros.

Tabela 2. Médias de peso vivo, perímetro torácico-abdominal (PTA) e de comprimento ventral (CVen) para os diferentes sexos e percentual do peso vivo da fêmea em relação ao do macho nos diferentes grupos formados (%PFM) de galinhas criadas na região Meio Norte do Brasil.

3 | PRINCIPAIS RESULTADOS

Estão expostas na Tabela 3 as estatísticas descritivas das características avaliadas (média, desvio-padrão e coeficiente de variação) de machos e fêmeas. Observa-se que a maior variabilidade foi apresentada pelo peso vivo, cujo coeficiente de variação foi 21,97% nos machos e 18,81% nas fêmeas. Quando se compara este coeficiente com o obtido por Schettino et al. (2006), em média de 3,3% ao avaliarem o peso de frangos comerciais, confirma-se a hipótese de que as galinhas naturalizadas apresentam grande variabilidade no tamanho corporal. E, segundo Pérez et al. (2004) isto é típico de populações nas quais prevalece ausência de seleção ou melhoramento genético.

Características	Machos				
	Média	Máximo	Mínimo	DP*	C.V. (%)
Peso	2647	4222	1000	581,6	21,97
PTor	340,75	447	250	30,57	8,97
PA	378,48	501	250	44,91	11,87
PTA	580,91	886	512	60,96	10,94
CVen	361,28	542	194	48,36	13,39
CDor	277,92	396	184	31,09	11,19
CCorp	502,42	638	275	48,90	9,73

Características	Fêmeas				
	Média	Máximo	Mínimo	DP	C.V. (%)
Peso	1583	2890	1030	297,8	18,81
PTor	292,9	399	211	27,9	9,53
PA	332,7	432	234	33,0	9,93
PTA	502,7	694	261	47,7	9,49
CVen	314,2	432	226	39,3	12,51
CDor	235,7	324	182	26,7	11,34
CCorp	416,4	514	338	31,5	7,57

*DP = Desvio Padrão. Unidades: Peso em gramas e medidas morfométricas em milímetros. PTor = perímetro torácico; PA = perímetro abdominal; PTA = perímetro torácico-abdominal; CVen = comprimento ventral; CDor = comprimento dorsal; CCorp = comprimento corporal.

Tabela 3. Estatística descritiva de características quantitativas referentes a mensurações corporais em galinhas naturalizadas (machos e fêmeas), criadas na região Meio Norte do Brasil.

Os galos avaliados apresentaram média de peso vivo igual a 2647 g e as galinhas mostraram média igual 1583 g, valor que foi superior quando comparado com o peso vivo de machos de galinhas baleares das raças Ibicenca (2442 g), Menorquina (2017 g) e Mallorquina (1763 g), em pesquisa realizada por Méndez et al. (2011).

Os coeficientes de correlação entre o peso vivo e as demais características avaliadas resultaram em valores relativamente elevados, positivos e significativos (Tabela 4), concordando com resultados obtidos por Pérez et al. (2004) com galinhas da região central da província Villa Clara, em Cuba.

	Peso	CCorp	PTor	PA	PTA	CVen	CDor
Peso	1	0,7767	0,7821	0,6936	0,6814	0,5070	0,6928
*CCorp	<0,0001	1	0,6576	0,5811	0,6448	0,5369	0,6872
PTor	<0,0001	<0,0001	1	0,6636	0,6102	0,4690	0,5656
PA	<0,0001	<0,0001	<0,0001	1	0,4120	0,2594	0,5794
PTA	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	1	0,6236	0,4089
CVen	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	1	0,2291
CDor	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	1

*CCorp = comprimento corporal; PTor = perímetro torácico; PA = perímetro abdominal; PTA = perímetro torácico-abdominal; CVen = comprimento ventral; CDor = comprimento dorsal.

Tabela 4. Coeficientes de correlação de Pearson (acima da diagonal) e respectivos níveis de significância (abaixo da diagonal) entre mensurações corporais em galinhas criadas na região Meio

O peso vivo destes animais se apresenta como uma variável importante para definição do tamanho do animal que pode ser útil como estratégia para formação de grupos para acasalamento, pois, além de apresentar variabilidade, também se mostra altamente correlacionado com as demais características de morfometria corporal.

Ao submeter os dados à análise de componentes principais constatou-se como resultado que o primeiro componente foi responsável por 98,45% da variabilidade presente, representado principalmente pelo peso vivo dos animais. O primeiro e o segundo componentes principais juntos (Figura 1) explicaram 99,10% da variabilidade das características, sendo que, o segundo componente representado pela contribuição das variáveis perímetro torácico-abdominal e comprimento ventral do corpo. Os animais apresentaram pouca variação nas demais características e, conseqüentemente, elas contribuem pouco para a diversidade fenotípica destes animais, e podem ser eliminadas nas análises de agrupamento como recomendam Yamaki et al. (2008).

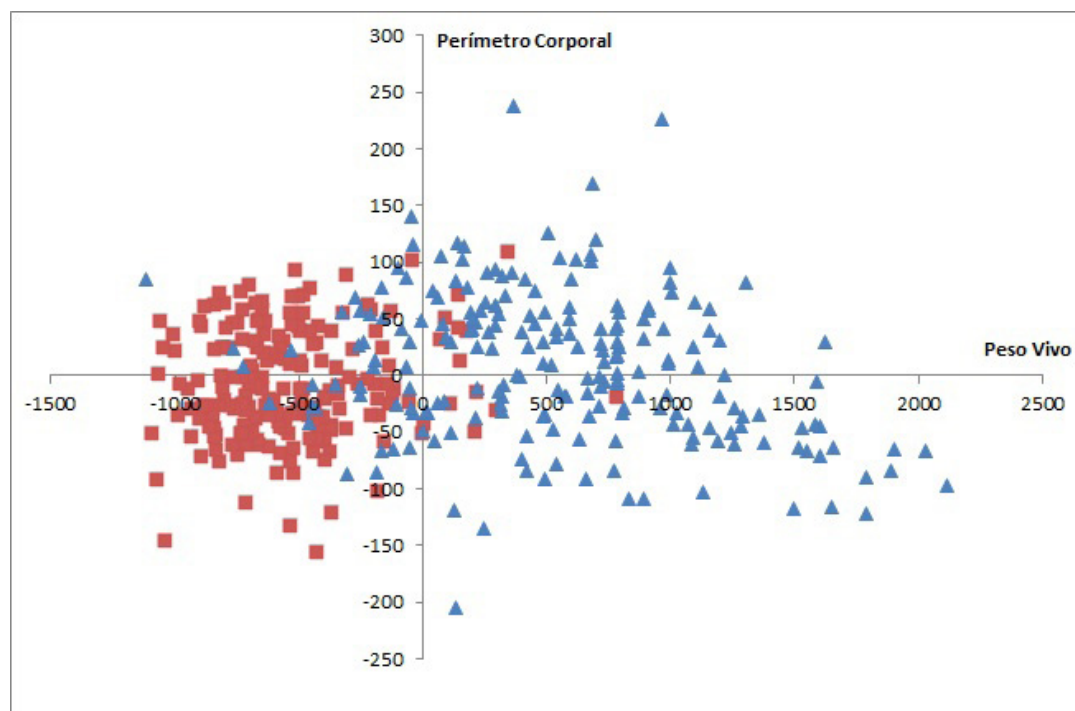


Figura 1. Diagrama de dispersão resultante da análise por componentes principais com galinhas naturalizadas da região Meio Norte do Brasil (triângulos azuis = machos e quadrados vermelhos = fêmeas).

Observa-se na Figura 1 resultante da análise de componentes principais que, levando-se em consideração o porte do animal definido pela contribuição do peso e da morfometria corporal, os machos ficaram mais dispersos que as fêmeas, portanto, com maior variabilidade fenotípica. Assim, considerando-se que é importante existir compatibilidade de tamanho entre reprodutores e matrizes e implica ser o peso um bom indicador para auxiliar a formação de lotes de fêmeas para acasalamento com machos, de forma a atender a necessidade de

compatibilidade de tamanhos dos animais.

Nos dendrogramas gerados pelas análises de agrupamento realizada dentro de cada grupo definido com base no peso vivo, independentemente do método que foi empregado, constatou-se que ocorreu separaram de machos e fêmeas em ramos distintos, com exceção do grupo formado pelos animais de menor peso vivo (Figura 2), onde o macho de menor porte se juntou com as fêmeas de maior tamanho do grupo. Assim, o dimorfismo sexual acentuado no tamanho das aves também foi confirmado pelas análises de agrupamentos realizadas dentro de cada lote formado.

Considera-se ser mais conveniente que a recomendação do tamanho do macho para acasalar com determinado lote de fêmeas, deva ser feita não apenas com base no peso corporal, mas sim com base em resultado de análise de agrupamento utilizando o algoritmo de Ward ou outro similar, de forma a parear para acasalamento o maior reprodutor com o lote de matrizes com maior tamanho.

Os diferentes métodos (ligação simples, completa, média e Ward) utilizados nas análises de agrupamentos resultaram em dendrogramas semelhantes, entretanto ocorreram diferenças nas distancias entre os sexos formados, em virtude do algoritmo empregado. Observou-se que o método de Ward apresentou maiores distancias entre os diferentes grupos formados quando comparado com os demais métodos.

Resultados semelhantes foram obtidos por Cargnelutti Filho et al. (2008) ao compararem estes métodos de agrupamento para o estudo da divergência genética em cultivares de feijão. Estes concluíram que os métodos hierárquicos da ligação simples, de Ward, da ligação completa, da ligação média, dentre outros, agruparam cultivares de maneira coerente e concordante com a origem genética dos materiais avaliados a partir de distâncias generalizadas de Mahalanobis.

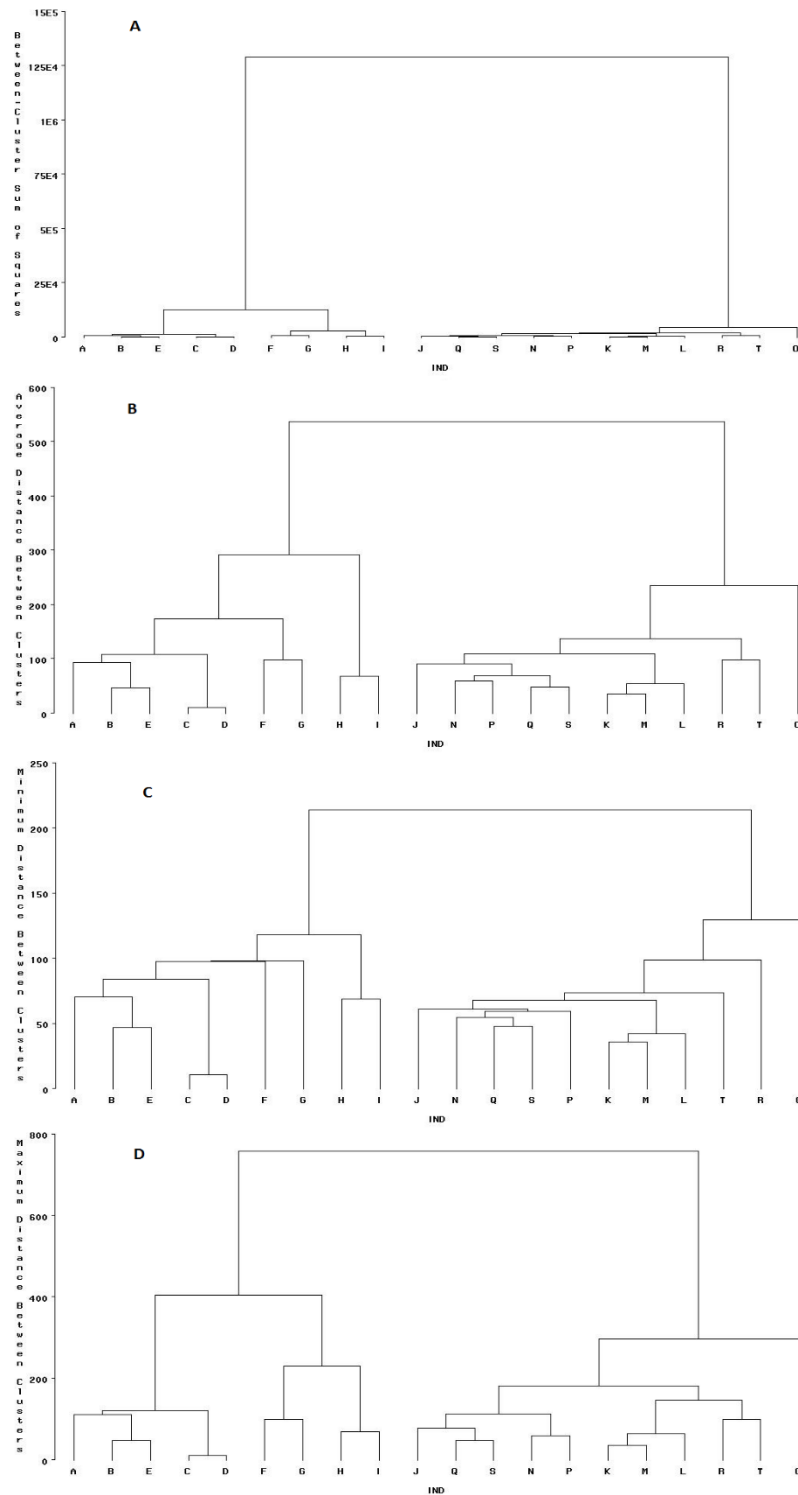


Figura 2. Dendrogramas de similaridade fenotípica, obtidos com os métodos de Ward (A) e de ligação média (B), vizinho mais próximo (C) e vizinho mais distante (D), com reprodutores e matrizes de ecótipos de galinha naturalizada criadas na região Meio Norte do Brasil.

Vale ressaltar ainda que acasalamentos entre indivíduos aparentados devem ser evitados de modo a proporcionar menor incremento no coeficiente de endogamia (Carneiro et al., 2007; Oliveira et al., 2006).

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O peso corporal se apresenta como a característica mais indicada para auxiliar a formação de lotes de fêmeas para atender a necessidade de compatibilidade de tamanhos

com os machos para acasalamentos. Entretanto, considera-se ser mais conveniente que a recomendação do tamanho do macho para acasalar com determinado lote de fêmeas, deva ser feita também com base em resultado de análise de agrupamento utilizando o algoritmo de Ward ou outro similar, de forma a parear para acasalamento o maior reprodutor com o lote de matrizes com maior tamanho.

A ocorrência de acasalamentos entre indivíduos compatíveis em termos de tamanho melhora os índices reprodutivos do rebanho, uma vez que os acasalamentos ocorrerão de maneira eficiente. Existe ainda a diminuição de machos dominantes de grande porte que evitam que outros machos menores acasalem.

A formação de lotes de fêmeas de galinhas naturalizadas para reprodução atendendo proporcionalidade de tamanho entre os pares acasalantes merece atenção, pois em longo prazo pode resultar em aumento de consanguinidade no criatório.

REFERÊNCIAS

Barbosa, F.J.V. et al. **Sistema Alternativo de Criação de Galinhas Caipiras**. Teresina: Embrapa Meio-Norte, (Sistema de Produção), 2007.

Blackburn, H. D. **The National Animal Germplasm Program: challenges and Opportunities for Poultry Genetic Resources**. Poultry Science, vol.85, p.210-215, 2006.

Cargnelutti Filho, A. et al. **Comparação de métodos de agrupamento para o estudo da divergência genética em cultivares de feijão**. Ciência Rural, v.38, n.8, p.2138-2145, 2008.

Carneiro, P. L. S. et al. **Endogamia, fixação de alelos e limite de seleção em populações selecionadas por métodos tradicionais e associados a marcadores moleculares**. Revista Brasileira de Zootecnia, v.36, n.2, p.369-375, 2007.

Clementino, C. S. et al. **Microsatellite DNA Loci for Population Studies in Brazilian Chicken Ecotypes**. International Journal of Poultry Science, v. 9, p. 1100-1106, 2010.

Gonçalves, R. W. et al. **Efeito da endogamia sobre características reprodutivas em um rebanho da raça Mangalarga Marchador**. Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal, v.12, n.3, p.641-649, 2011.

Méndez, Y. et al. **Comparación de medidas zoométricas em las gallinas Baleares**. Archivos de Zootecnia, vol. 60, n.231, p. 445-448, 2011.

Oliveira, C. G. et al. **Endogamia em populações de frangos de corte submetidas a diferentes metodologias de seleção**. Revista Científica de Produção Animal. v. 8, v. 1, p. 29-39, 2006.

Paiva, A. L. C. et al. **Análise de componentes principais em características de produção de aves de postura**. Revista Brasileira de Zootecnia, vol.39, n.2, pp. 285-288, 2010.

Pérez, A. et al. **Morphological characteristics of local chicken ecotypes in Villa Clara Province in Central Cuba**. Livest. Res. Rural Dev., vol. 16, n. 10, 2004.

Schettino, D.N. et al. **Efeito do período de jejum pré-abate sobre o rendimento de carcaça de frango de corte**. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, vol. 58, n.5, p. 918-924, 2006.

Ward, J. H. **Hierarchical grouping to optimize an objective function**. Journal American Association, vol. 58. p. 236-244, 1963.

Yamaki, M. et al. **Divergência genética entre linhagens de matrizes de corte por meio de análise de agrupamento.** Revista Brasileira de Zootecnia, vol. 37, n. 5, p.829-833, 2008.

Zaragoza, M.L. et al. **Caracterización de gallinas batsi alak en las Tierras altas del sureste de México.** Archivos de Zootecnia. vol. 62, n. 239, p. 321-332, 2013.

A IMPORTÂNCIA DOS PAINÉIS GENÉTICOS NA BIOLOGIA HUMANA

Data de aceite: 16/06/2020

Reginaldo Ramos de Lima

Especialista em Medicina Genômica pelo Instituto Educacional Santa Catarina - IESC, Faculdade Jangada (2019)

Especialista em Biotecnologia e Inovações em Saúde pelo Instituto Educacional Santa Catarina – IESC, Faculdade Jangada (2019)

Graduação em Biomedicina (2015) e em Psicologia Clínica (2009) pelo UniCEUB

Mestrado em Biologia Animal pela UnB (2002)

Graduação em Ciências Sociais, habilitação em Antropologia, pela UnB (1995)

reginaldo.ramosdelima@hotmail.com

Benedito Rodrigues da Silva Neto

Pós-Doutor em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática.

Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pela Universidade Federal de Goiás.

Mestrado em Biologia Celular e Molecular.

Especialista em Microbiologia, Genômica, Engenharia Genética e Quimioinformática.

Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG

dr.neto@ufg.br

RESUMO: Cada vez mais a ciência caminha de maneira eficaz para as explicações materiais da vida e da complexidade de

seu funcionamento. Fato esse que, sem dúvida, está ligado à descoberta do DNA e ao desenvolvimento da biologia molecular conciliado também aos resultados cada vez mais sofisticados das tecnologias da informação e, em particular, nesse caso, à bioinformática. A informática foi uma ferramenta poderosa para o desenvolvimento da genômica, haja vista que um novo gene, com cerca de doze mil bases pode ter sua sequência decodificada em 1 minuto, enquanto que há três anos atrás, a mesma tarefa levaria em torno de 20 minutos, se voltarmos mais no tempo, a vinte anos, mais ou menos doze meses. Com a bioinformática procura-se estudar a expressão dos genes codificados pelo genoma dos organismos, tecidos, células ou compartimentos celulares em determinadas condições fisiológicas (por exemplo: uma doença hereditária, ou habilidade específica para uma determinada atividade física). Tentando entender a resposta a essas condições, são alvos de estudos: a ativação ou repressão de determinados genes, a indução de mudanças no estado pós-traducional das proteínas e qualquer processo que resulte na modificação do número ou da composição das proteínas existentes. Porém do ponto de vista ético existem questões a serem discutidas,

como por exemplo, até que ponto a apropriação destas informações gênicas irão trazer benefícios à sociedade. O painel genético é uma metodologia de análise de vários genes simultaneamente, o que permite diversas aplicações na biologia humana. Com o emprego crescente das tecnologias de sequenciamento de DNA da nova geração, será cada vez mais possível entender da associação entre polimorfismos genéticos e o alto desempenho de habilidades motoras e cognitivas. O aumento da familiaridade do uso de painéis genéticos exigirá a superação de desafios, assim, como grupo de pesquisa pretendemos, abordar os limites e as novas perspectivas da utilização dos painéis genéticos que cada vez mais atrai a atenção de inúmeros geneticistas, que com as novas ferramentas moleculares certamente revolucionarão muito nossas práticas na saúde, na educação e no mundo do trabalho, desde que sejam adotados critérios rigorosos de validação.

PALAVRAS-CHAVE: Painel genético, biologia humana.

ABSTRACT: More and more science is moving effectively towards the material explanations of life and the complexity of its functioning. This fact is undoubtedly linked to the discovery of DNA and the development of molecular biology conciliated also with the increasingly sophisticated results of information technologies and, in this case, in particular, bioinformatics. Informatics was a powerful tool for the development of genomics, given that a new gene, with about twelve thousand bases can have its sequence decoded in 1 minute, whereas three years ago, the same task would have taken around 20 minutes, if we go back more in time, to twenty years, more or less twelve months. Bioinformatics seeks to study the expression of genes encoded by the genome of organisms, tissues, cells or cellular compartments under certain physiological conditions (for example: an inherited disease, or specific ability for a particular physical activity). Trying to understand the answer to these conditions, they are targets of studies: the activation or repression of certain genes, the induction of changes in the post-translational state of proteins and any process that results in the modification of the number or the composition of the existing proteins. However, from an ethical point of view, there are issues to be discussed, such as the extent to which the appropriation of this genetic information will bring benefits to society. The genetic panel is a methodology for analyzing several genes simultaneously, which allows for several applications in human biology. With the increasing use of new generation DNA sequencing technologies, it will be increasingly possible to understand the association between genetic polymorphisms and the high performance of motor and cognitive skills. The increase in familiarity with the use of genetic panels will require overcoming challenges, so, as a research group, we intend to address the limits and new perspectives of the use of genetic panels, which increasingly attracts the attention of countless geneticists, who with the new Molecular tools will certainly revolutionize our practices in health, education and the world of work, as long as strict validation criteria are adopted.

KEYWORDS: Genetic panel, human biology.

INTRODUÇÃO

O conhecimento das doenças hereditárias tem um longo caminho. O início desta

jornada se deu com o estudo das doenças monogênicas, ocasionadas por uma simples mutação em único gene, em seguida passando pelas investigações das alterações cromossômicas, e mais recentemente podendo-se observar mudanças moleculares em múltiplos genes através da genômica, em especial o sequenciamento da nova geração, *ngs* (*next generation sequencing*)^{1,2}. Tal evolução possibilitou avanços na metodologia do painel genético.

O painel genético é uma metodologia de análise de vários genes simultaneamente, o que permite diversas aplicações na biologia humana. Podemos citar o diagnóstico laboratorial em oncologia^{3,4,5}, na medicina reprodutiva⁶, na avaliação de distúrbios metabólicos e nutricionais⁷, na prescrição de drogas psicotrópicas⁸ e no acompanhamento terapêutico⁹. Tais avanços resultam em melhorias no próprio aconselhamento genético^{10,11,12}. Com o emprego crescente das tecnologias de sequenciamento de DNA da nova geração (*ngs*), certamente outras áreas serão impactadas e influenciadas por uma melhor compreensão da associação entre polimorfismos genéticos e o alto desempenho de habilidades motoras e cognitivas. Apesar de ainda incipiente, alguns trabalhos têm sido publicados sobre polimorfismo de nucleotídeo único no gene codificador da proteína α -actina-3 (ACTN3) entre atletas de elite^{13,14}. Acreditamos que a investigação de outros polimorfismos genéticos resultará brevemente na produção de um painel, que possa melhorar a seleção de jovens talentos, ao menos no mundo dos esportes.

O aumento da familiaridade do uso de painéis genéticos exigirá a superação de três desafios: o barateamento de custos, o desenvolvimento de técnicas de bioinformática e um maior treinamento de profissionais na interpretação dos resultados, que possam atuar no aconselhamento genético ou como consultores especializados. Este último desafio é enorme, em razão do número de publicações.

Em uma pesquisa em 12 junho de 2020 no *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) utilizando-se a palavra-chave “*genetic testing panel*” foram publicados nos últimos dez anos, 2.872 artigos completos, incluindo-se as revisões. Destes, 2.167 desde 2015, evidenciando-se a grande quantidade publicada em 2018, 2019 e 2020 (até 11 de junho): 587, 609 e 237, respectivamente. Esses números são subestimados, pois não abrangem a enorme literatura referente para cada gene utilizado na montagem dos painéis.

No Brasil, o Laboratório de Testes Genéticos do Centro de Pesquisa sobre o Genoma Humano e Células-Tronco (CEGH-CEL, Universidade de São Paulo) e muitos outros laboratórios particulares têm empregado essa metodologia como ferramenta de diagnóstico de doenças raras, cânceres, doenças neurológicas, cardiopatias, aconselhamento genético, avaliação do perfil genético metabólico e nutricional. Contudo, o acesso ainda é muito restrito, devido aos preços proibitivos de muitos dos painéis genéticos oferecidos.

No presente capítulo, pretendemos, numa maneira transversal, fazer uma reflexão sobre os limites e as novas perspectivas da utilização dos painéis genéticos, pois sabemos que se trata de uma área extremamente instigante, e que cada vez mais atrai a atenção de inúmeros geneticistas, que com as novas ferramentas moleculares certamente revolucionarão muito nossas práticas na saúde, na educação e no mundo do trabalho,

desde que sejam adotados critérios rigorosos de validação.

QUAIS OS LIMITES DO USO DE PAINÉIS GENÉTICOS?

A tecnologia de sequenciamento de nova geração (*ngs*) tem permitido a incorporação de uma grande quantidade de genes nos painéis. Com o passar dos anos, esses custos têm sido cada vez menores. Se por um lado isso é positivo, por outro temos encontrado, por exemplo, um leque enorme de painéis multigênicos para diferentes doenças hereditárias, com preços ainda não acessíveis à toda população.

Deste modo, algumas perguntas se tornam extremamente relevantes: Até que ponto isso tem proporcionado na melhora da qualidade do diagnóstico e do aconselhamento genético? É possível de fato interpretar esses resultados ou na maioria das vezes esses dados têm se mostrado inconclusivos? Quais os limites da pesquisa de genes associados às doenças ou às características fenotípicas, com a exigência de constante revisão e validação, e as necessidades do mercado de diagnóstico genético laboratorial, da clínica e dos consultores genéticos especializados?

Axilbund¹⁵ comenta alguns trabalhos sobre painéis genéticos de câncer hereditário de mama e ovários num editorial. O autor enfatiza a extrema precaução com o uso e o resultado dos painéis, os quais deveriam ser analisados idealmente por geneticistas treinados nessa área. Algumas das razões citadas são: a complexidade da interpretação do teste, que extrapola o mero sequenciamento do gene em si, a falta de adequada caracterização de muitos genes inseridos, a heterogeneidade no grau de penetrância desses genes, escolha enviesada de genes, sem atentar para a história clínica e familiar dos pacientes.

Colas *et al.*¹⁶, ao analisarem a qualidade e a utilidade clínica de 26 genes mais encontrados em painéis genéticos de câncer hereditário de mama e ovários, incluindo o *BRCA1* e o *BRCA2*, recomendam uma maior atenção para cada uma das características de cada gene inserido na montagem do painel, em razão da heterogeneidade desses tumores, como anteriormente citado por Axilbund¹⁵. Isso implicaria uma melhor qualidade dos testes e na estimativa de riscos de desenvolvimento do câncer.

Lynce, Isaacs¹⁷, comparam a decisão de se escolher um painel com simples/poucos genes e outro com múltiplos genes. Eles alertam haver pouca caracterização de muitos genes inseridos nesses painéis, inclusive com diferentes graus de penetrância: alta, média e baixa. Tais condições acarretam dificuldades no cálculo do risco genético e interpretação dos resultados. Então, a opção de se escolher um painel com simples/poucos genes é mais indicada em termos de custos e benefícios.

Asphaug, Melberg¹⁸ corroboram essa posição de Lynce, Isaacs¹⁷, ao analisarem painéis genéticos para o câncer hereditário de mama e ovário na Noruega. De acordo com os primeiros autores, um painel com 7 genes (*BRCA1/BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11, TP53*) foi mais efetivo em termos de custo/benefício do que um painel com somente um gene (*BRCA1/BRCA2*) e outro com 14 genes (*BRCA1/BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11, TP53, ATM, BARD1, BRIP1, CHEK2, NBN, RAD51C, RAD51D*).

É interessante assinalar que essa discussão envolve áreas pesquisadas, como os tumores hereditários em oncologia, com genes bastante conhecidos. Mais incerta e complexa é a análise para o aconselhamento genético dos resultados daqueles painéis genéticos oferecidos no diagnóstico de doenças genéticas relacionadas com a infertilidade masculina e feminina⁶ e a esclerose lateral amiotrófica¹¹, só para citar alguns exemplos.

QUAIS AS NOVAS PERSPECTIVAS DE APLICAÇÃO?

Conscientes dos limites apontados na discussão anterior, reconhecemos novas perspectivas de aplicação dos painéis genéticos. A primeira passa pelo sequenciamento completo de todos os exomas, porção expressas dos genes, de um indivíduo, ou, até mesmo, o sequenciamento de todo o genoma, buscando-se compreender associações de modificações moleculares nessas regiões e características fenotípicas, que possam melhorar o diagnóstico laboratorial, o aconselhamento genético e a prescrição adequada de medicamentos. Teríamos uma medicina altamente personalizada.

Imaginamos que esse desdobramento possa levar ao aparecimento de uma educação e seleção profissional/orientação vocacional cada vez mais individualizado. Assim, não só o diagnóstico laboratorial, o aconselhamento genético e o acompanhamento terapêutico seriam focos dos painéis genéticos, mas a associação de genótipos com habilidades motoras e cognitivas teria também destaque.

No campo das habilidades motoras, as investigações sobre polimorfismos do ACTN3^{13,14} e alguns dos genes incorporados em painéis voltados para a esclerose lateral amiotrófica¹¹ poderiam constituir-se em outro painel montado para a seleção de jovens ao mundo dos esportes, inclusive com potencial para o alto rendimento. Por sua vez, no campo das habilidades cognitivas, as pesquisas de painéis genéticos para desordens do espectro autista e do neurodesenvolvimento^{19,20}, epilepsia^{20,21,22} e déficit intelectual²² poderiam ser suporte inicial, acrescentados de outros genes, para painéis voltados para a orientação vocacional, a identificação de crianças com altas habilidades e transtornos de aprendizagem, o que poderia resultar num melhor rendimento educacional e profissional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um método só poderá ser preciso e preditivo se melhor conhecer geneticamente essa população. Pensamos ser esse a maior questão para alcançarmos melhor os benefícios da aplicação de painéis genéticos diante dos custos. Só assim estaremos mais seguros, quando atuarmos no aconselhamento genético ou como consultores geneticistas especializados. Então, precisamos da existência de uma pesquisa epidemiológica de excelência, com robustos bancos de dados genéticos populacionais.

Também não duvidamos que num tempo próximo o painel genético seja mais uma ferramenta empregada no recrutamento e seleção de profissionais, complementando os testes psicométricos. Porém, preocupamos que essa disseminação seja adotada, sem uma postura

crítica exercida por laboratórios, clínicas, dirigentes esportivos e demais empregadores.

Por fim, achamos sempre atualizado o editorial publicado no *Journal of Clinical Oncology* em 2016 por Axilbund: “*panel testing is not a panacea*”¹⁵. Devemos ter em mente essa lição, quando empregamos essa metodologia, sempre de forma crítica.

REFERÊNCIAS

1. Bean LJH, *et al.* **Diagnostic gene sequencing panels: from design to report – a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG).** *Genet Med* 2020; 22(3):453-461.
2. Mu W, *et al.* **Sanger confirmation is required to achieve optimal sensitivity and specificity in next-generation sequence panel testing.** *J Mol Diagn* 2016; 18(6):923-932.
3. Chavarri-Guerra Y, *et al.* **Genetic cancer predisposition syndromes among older adults.** *J Geriatr Oncol* 2020; S1879-4068(19)30420-5.
4. Angeli D, Salvi S, Tedaldi G. **Genetic predisposition to breast and ovarian cancers: how many and which genes to test?** *Int J Mol Sci* 2020; 21(3):1128.
5. LaDuca H, *et al.* **A clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of 165,000 high-risk patients.** *Genet Med* 2020; 22(2):407-415.
6. Patel B, *et al.* **Comprehensive genetic testing for female and male infertility using next-generation sequencing.** *J Assist Reprod Genet* 2018; 35(8):1489-1496.
7. Nawawi HM, Chua Y-A, Watts GF. **The brave new world of genetic testing in the management of the dyslipidaemias.** *Curr Opin Cardiol* 2020; 35(3):226-233.
8. Bousman C, Maruf AA, Muller DJ. **Towards the integration of pharmacogenetics in psychiatry: a minimum, evidence-based genetic testing panel.** *Curr Opin Psychiatry* 2019; 32(1):7-15.
9. Nagashi M, *et al.* **Next generation sequencing-based gene panel tests for the management of solid tumors.** *Cancer Sci* 2019; 110(1):6-15.
10. McCuaig JM, *et al.* **Modified panel-based genetic counseling for cancer susceptibility: a randomized non-inferiority study.** *Gynecol Oncol* 2019; 153(1):108-115.
11. Roggenbuck J, Quick A, Kolb SJ. **Genetic testing and genetic counseling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians.** *Genet Med* 2017; 19(3):267-274.
12. Frost AS, *et al.* **Effects of cancer genetic panel testing on at-risk individuals.** *Obstet Gynecol* 2018; 131(6):1103-1110.
13. Pickering C, Kiely J. **ACTN3: more than just a gene for speed.** *Front Physiol* 2017; 8:1080.
14. Bottura RM, *et al.* **Association between ACTN3 and acute mountain sickness.** *Genes environ* 2019; 41:18.
15. Axilbund JE. **Panel testing is not a panacea.** *J Clin Oncol* 2016; 34(13):1433-5.
16. Colas C, *et al.* **“Decoding hereditary breast cancer” benefits and questions from multigene panel testing.** *Breast* 2019; 45:29-35.

17. Lynce F, Isaacs C. **How far do we go with genetic evaluation? Gene, panel, and tumor testing.** *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35:e72-8.
18. Asphaug L, Melberg HO. **The cost-effectiveness of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer in Norway.** *MDM Policy Pract* 2019; 4(1):2381468318821103.
19. Kalsner L, *et al.* **Genetic testing including targeted gene panel in a diverse clinical population of children with autism spectrum disorder: findings and implications.** *Mol Genet Genom Med* 2018; 6(2):171-185.
20. Lindy AS, *et al.* **Diagnostic outcomes for genetic testing of 70 genes in 8565 patients with epilepsy and neurodevelopmental disorders.** *Epilepsia* 2018; 59(5):1062-1071.
21. Lee CG, Lee J, Lee M. **Multi-gene panel testing in Korean patients with common genetic generalized epilepsy syndromes.** *PLoS One* 2018; 13(6):e0199321.
22. Borlot F, *et al.* **Clinical utility of multigene panel testing in adults with epilepsy and intellectual disability.** *Epilepsia* 2019; 60(8):1661-1669.

VARIABILIDADE FENOTÍPICA DE GRUPOS GENÉTICOS DE GALINHAS NATURALIZADAS

Data de aceite: 16/06/2020

Data de submissão: 14/01/2020

Vicente Ibiapina Neto

Universidade Federal do Piauí, Pós-graduando
em Ciência Animal

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/0072877646211278>

Firmino José Vieira Barbosa

Universidade Estadual do Piauí, Centro de
Ciências Agrárias

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/7404082791209177>

José Elivalto Guimarães Campelo

Universidade Federal do Piauí, Departamento
de Zootecnia

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/0412126602652223>

José Lindenberg Rocha Sarmiento

Universidade Federal do Piauí, Departamento
de Zootecnia

Teresina – Piauí

<http://lattes.cnpq.br/1991742176699922>

RESUMO: Na sub-região Meio-Norte do Brasil há ecótipos de galinhas naturalizadas que precisam ser conservados. São aves descendentes de animais introduzidos na época da colonização que adquiriram características peculiares em resposta

às condições do ambiente e ao modo de criação extensiva, mas encontram-se em risco de extinção ocasionado pela presença de outros grupos genéticos como os galos combatentes, que são agressivos e geralmente inseridos nos criatórios familiares. Neste texto serão apresentados grupos genéticos naturalizados da região e metodologias de avaliação de variabilidade fenotípica.

PALAVRAS-CHAVE: análise multivariada, ecótipos, morfometria

PHENOTYPIC VARIABILITY OF NATURALIZED CHICKENS OF GENETIC GROUPS

ABSTRACT: In the Middle-North region of Brazil there are naturalized chicken ecotypes that need to be conserved. They are chickens descended from animals introduced at the time of colonization that have acquired peculiar characteristics in response to environmental conditions and extensive farming, but are at risk of extinction due to the presence of other genetic groups such as fighting roosters, which are aggressive and usually inserted in family farms. This text will present naturalized genetic groups of the region and methodologies for phenotypic variability evaluation.

KEYWORDS: multivariate analysis, ecotypes, morphometry

1 | INTRODUÇÃO

Os animais naturalizados de ambiente tropical são importantes recursos genéticos por apresentarem características próprias e diferenciadas, adquiridas em resposta a pressão de seleção natural imposta pelo ambiente, resultando em rusticidade, variabilidade genética, adaptabilidade a condições adversas à criação de animais, dentre outras.

Na indústria avícola de corte ou postura, geralmente, há o predomínio da plumagem branca nas linhagens e híbridos comerciais, já a variabilidade fenotípica constitui um diferencial importante entre as aves naturalizadas, sendo que em muitos casos é utilizado como componente de identidade.

A diversidade de fenótipos em aves é caráter importante, pois pode ser visto como um componente que pode agregar valor e contribuir para aumentar a aceitação dos animais com identidade ou perfil fenotípico regional. Como exemplo cita-se a galinha Canela Preta (CARVALHO et al., 2017) e ecótipos inseridos em programas de conservação (CLEMENTINO et al., 2010), ambos no Piauí.

É importante nas populações de aves naturalizadas de uma região a discriminação fenotípica de tipos já padronizados, principalmente como forma de monitoramento de sua identidade ou detecção de introgressão gênica. Nesse procedimento, embora simples mas relevante, a utilização de dados de morfometria e morfologia corporal submetidos a análises multivariadas, tem sido considerado adequados para esse fim.

Dentre as justificativas do uso de análises multivariadas está o baixo custo da técnica sem comprometimento da qualidade dos resultados, como afirmaram Biagiotti et al. (2014), e por Adeyemi e Oseni (2018) que recorreram a análise de discriminante canônica para diferenciar três populações de perus nigerianos com diferentes colorações de plumagens. Porém, a discriminação genética deve complementar estudos morfológicos, geralmente feita com análise de dados de microssatélites. E a genômica desde que foi inserida na produção animal como ciência nova tem causado mudanças no paradigma do melhoramento animal. Contudo a informação molecular não mudou os princípios básicos do melhoramento, que tem o fenótipo como um componente essencial (SARMENTO e SENA, 2017).

Independentemente da metodologia utilizada para discriminar animais naturalizados, a conservação destes faz-se necessária para o uso em futuros programas de melhoramento genético, ou mesmo para a produção de alimentos de qualidade como atividade familiar ou agricultura familiar.

A criação de aves naturalizadas, geralmente como atividade de agropecuária familiar, prevalece como sistema extensivo e sem controle de acasalamentos, tem grande influência na manutenção de populações com identidade que possa resultar em raça ou linhagem. A esse respeito, um exemplo marcante é o risco de introgressão gênica pela utilização de galos de combate como reprodutor, que pode ocorrer de forma voluntária com a finalidade de aumentar o percentual de musculatura na carcaça, ou de forma involuntária pois quando

não são mais úteis para rinha, geralmente são colocados em criatório familiar.

Assim, grupos genéticos distintos devem ser mantidos em sistema criação onde a perda de diversidade genética seja minimizada ou extinta (RIZTYAN et al., 2011). Esse é o contexto que vários ecótipos de galinhas naturalizadas ainda existentes na região Meio-Norte do Brasil estão submetidos e o risco iminente de erosão genética decorre principalmente da introdução desordenada de exemplares de raças e linhagens comerciais, conseqüentemente, estão sob necessidade de se conservar.

2 | GALINHAS NATURALIZADAS

A galinha doméstica é originária da Índia, local onde ocorreu sua domesticação, assim como na China e na Pérsia. Foi introduzida na Europa a partir da Pérsia e da Grécia, talvez no quarto século antes de Cristo (DOMINGUES, 1981).

No Brasil, a introdução da galinha doméstica ocorreu por ocasião do descobrimento e colonização, originária de quatro ramos genealógicos distintos, o mediterrâneo, o inglês, o americano e o asiático. Estas aves, não recebendo as práticas de manejo adequadas e submetidas a situações adversas adquiriram resistência a algumas doenças e se tornaram adaptadas ao clima local (BARBOSA et al., 2007).

O termo “caipira” foi utilizada de forma generalizada a todas as galinhas de plumagem colorida, como as das raças Plymouth Rock Barrada, Label Rouge, Rhodes Island Red, dentre outras, assim como para várias marcas comerciais melhoradas, como a “Pesadão”, a “Paraíso Pedrês”, a “Gigante Negro”, entre outros. Entretanto, o termo “galinhas naturalizadas” passou a ser adotado para grupos de animais que são bem distinto em relação às raças e marcas comerciais, que se apresentam mais exigentes em termos de manejo, clima e principalmente, alimentação.

Por sua vez, os animais naturalizados se caracterizam por apresentar grande variabilidade genética e fenotípica, como constatado por Clementino et al. (2010), por meio de análises moleculares utilizando como instrumento os marcadores de microsatélite.

Estes animais são potencialmente ricos em termos de genes de adaptabilidade e resistência a doenças tropicais, portanto de grande importância para incorporar em germoplasma exótico de alto rendimento. Assim, a conservação desses animais tem como principal finalidade a proteção como fonte de variação genética para futuros trabalhos de melhoramento. Além disso, o germoplasma nativo tem grande utilidade para a geração de renda para os pequenos criadores e os produtos apresentam qualidade nutricional, sabor e textura diferenciados quando comparados a animais que foram submetidos a métodos de melhoramento genético (CHOE et al., 2010; MELESSE e NEGESSE, 2011).

As galinhas naturalizadas são geralmente criadas em instalações simples no país, explorando recursos disponíveis na região, mas esse manejo resulta em baixo rendimento comparado a outros matérias, portanto devem receber práticas de manejo que as permitam expressar todo potencial produtivo (BARBOSA et al., 2007), de modo a reduzir riscos de extinção.

A exploração de aves com grande variabilidade genética e que sejam mais adaptadas às condições do meio e ao manejo a que forem submetidas, por exemplo em criação extensiva, tem um aspecto positivo que é possibilitar formar grupos com animais fenotipicamente semelhantes.

As diferenças fenotípicas detectadas entre populações são evidências de variação genética resultante da seleção pelo ambiente. Assim, os grupos de animais criados de maneira isolada, sem a realização de acasalamento com animais de outras regiões e com características próprias são classificados como “ecótipos” (INNES, 1984).

Na microrregião Meio-Norte do Brasil, área que abrange o estado do Maranhão e do Piauí, é expressiva a quantidade de animais criados como atividade familiar e grande é o risco de introdução de animais de outras regiões, alterar a composição dessa população.

Considerando esse contexto Barbosa et al. (2006) avaliando populações dessas aves, destaca a constatação de quatro populações isoladas geograficamente e com características fenotípicas distintas, que passaram a ser mantidas em Núcleo de conservação no Estado, como ecótipos com a denominação segundo a sua origem.

O ecótipo Teresina, originário da cidade de Teresina-Piauí, apresenta o macho com plumagem de tons vermelhos e alaranjados com a ponta da cauda preta e as fêmeas têm plumagem marrons (Figura 1).



Figura 1. Fotografia de aves pertencentes ao ecótipo Teresina. Fonte: NUGAN-MN, 2018.

São animais de porte médio com o macho apresentando média de peso vivo de 2,1 kg, e as fêmeas 1,7 kg e produz ovos marrons (média de 110 ovos/ave/ano). Os animais deste grupo têm crista do tipo serra (simples) cuja herança é denominada homozigoto recessiva (IKEOBI et al., 2000).

O ecótipo Nordestina, com origem de referência o município de Regeneração, Piauí, apresentam plumagem variada, mas predomina o branco chitado de preto (Figura 2).



Figura 2. Fotografia de um casal pertencente ao ecótipo Nordeste. Fonte: NUGAN-MN, 2018.

São animais de porte médio mais apresentam carcaça com maior proporção muscular, em relação aos demais ecótipos. Apresentam crista do tipo serra e as fêmeas produzem ovos brancos e azuis (117 ovos/ave/ano).

Graúna Dourada é o nome do ecótipo proveniente da cidade de Itapecuru Mirim, no Maranhão. A plumagem de cor preta predomina e os machos têm no pescoço e nas asas penas douradas, Figura 3.



Figura 3. Fotografia de aves pertencentes ao ecótipo Graúna Dourada. Fonte: NUGAN-MN, 2018.

São aves menores mas os machos podem apresentar peso vivo de 2,3 e 1,5 kg para as fêmeas (CARVALHO et al., 2015). É o grupo mais prolífero (124 ovos/ave/ano) e com maior capacidade adaptativa em ambientes de clima quente e seco. As fêmeas produzem ovos marrons.

O ecótipo Brejeira é oriundo de regiões de brejos ou áreas alagadiças do município de Brejo de Anapurus, Maranhão. A produtividade aumenta e não há aumento significativo de mortalidade em ambientes úmidos e no período chuvoso, se destacando em relação aos demais ecótipos nessa condição ambiente. As fêmeas produzem ovos brancos, azuis e marrons claro (98 ovos/ave/ano). São animais que apresentam carcaça com proporção muscular mais elevada que os demais, Figura 4. A média de peso vivo dos machos é de 2,0 e as fêmeas 1,5 kg (CARVALHO et al., 2015).



Figura 4. Fotografia de aves pertencentes ao ecótipo Brejeira. Fonte: NUGAN-MN, 2018.

Existe ainda um grupo sintético denominado Sertaneja que é resultado de cruzamentos envolvendo os ecótipos Graúna Dourada e Nordestina (Figura 5). As aves produzem ovos brancos e existe o interesse em introduzir os genes que condicionam a cor da casca dos ovos e das penas azuis (ZHAO et al., 2006). Os primeiros cruzamentos com esse objetivo no Brasil foram realizados por Graner e Torres (1949). As aves deste grupo têm crista simples e tamanho semelhante ao ecótipo Graúna Dourada. No entanto, produzem menor quantidade de ovos (110 ovos/ave/ano).



Figura 5. Fotografias de reprodutores dos grupos genéticos Sertaneja (à esquerda) e Galos de Combate (à direita). Fonte: NUGAN-MN, 2018.

Os galos de Combate têm maior tamanho e média de peso vivo quando comparados com os demais (Figura 5). Além disso, as fêmeas do grupo produzem menor quantidade de ovos. Embora seja considerada uma atividade ilegal no Brasil, a realização de rinhas ainda é frequente no país (ESCOBAR et al., 2015).

Os animais das populações mencionadas estão mantidos há mais de 20 anos no Núcleo de Conservação de Galinhas Naturalizadas da Região Meio-Norte do Brasil,

NUGAN-MN, Teresina-PI. Foi comprovada a existência de variabilidade genética tanto entre os diferentes ecótipos como entre os indivíduos dentro de cada ecótipos (CLEMENTINO et al., 2010). Ressalta-se que atualmente, as galinhas pertencentes aos núcleos agrícolas familiares nessa região são compostas por aves resultantes do cruzamento de raças e linhagens comerciais e de animais de combate.

Além da conservação dos grupos genéticos já citados, o objetivo principal do Núcleo é a multiplicação destes grupos para que a médio ou em longo prazo os ecótipos obtenham status de raça (BARBOSA, 2006).

Em programas de conservação e de melhoramento genético o uso de marcadores morfométricos e de dados produtivos contribuiu e ainda contribui para a caracterização de grupos genéticos (FRANCESCH et al., 2011) e na obtenção de ganhos produtivos por meio de seleção, como a produção de ovos, que pode ser melhorada com a distinção de indivíduos com base na taxa de produção (SAVEGNAGO et al., 2011). Carvalho et al. (2017) utilizaram a metodologia sugerida por Francesch et al. (2011) para caracterizar grupos genéticos denominados “Canela Preta” e concluíram que as aves estudadas apresentam variabilidade fenotípica.

3 | MARCADORES MORFOLÓGICOS E MORFOMÉTRICOS

A diversidade fenotípica em populações de galinhas é um importante ponto de partida para a realização de programas de conservação genética (ZARAGOZA et al., 2013).

Em termos de conservação ou de melhoramento de aves, como também em outros animais domésticos, a existência de variabilidade fenotípica e genética é de fundamental importância para que se obtenha sucesso na atividade, razão pela qual a caracterização de diferentes ecótipos se faz necessária, tanto na morfologia como no desempenho produtivo. Em ambos é importante a utilização de marcadores e de metodologia de análise adequadas.

Marcadores são partes no genoma que podem representar um gene ou um fragmento de DNA, sendo esses morfológicos ou moleculares. Até meados da década de 60, tais marcadores foram utilizadas em estudos de genética e melhoramento e, quando controlados por genes associados a caracteres morfológicos são denominados marcadores morfológicos (FERREIRA & GRATTAPAGLIA, 1998).

Marcadores morfométricos ou zoométricos se tornaram conhecidos quando foram utilizados em estudos de dimorfismo sexual (BADUBI et al., 2006; PÉREZ et al., 2004). Passaram a ser mais utilizados após a descrição da metodologia para caracterização e comparação entre raças de uma mesma espécie de aves, feita por Francesch et al. (2011). Na metodologia, as características de peso e medidas corporal são comparadas utilizando o seguinte modelo:

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij} + e_{ijk},$$

onde Y_{ijk} é a resposta esperada na variável dependente, μ é a média da população, α_i é o efeito do grupo genético i , β_j é o efeito inerente ao operador j , $(\alpha\beta)_{ij}$ é o efeito da interação entre os dois fatores e e_{ijk} é o erro aleatório.

Vários são os trabalhos que utilizaram essa metodologia para verificar a existência de variabilidade fenotípica entre grupos genéticos naturalizados e todas as pesquisas chegaram à conclusão da existência de variabilidade fenotípica nas aves estudadas (DORJI e SUNAR, 2014; FARUQUE, et al., 2010; NGENO et al., 2014; GIL et al., 2015; GIL et al., 2015b).

Como exemplo, cita-se que características como crista simples e empenamento normal são marcadores morfológicos associados a genes recessivos e indicam maior capacidade de adaptação a diferentes condições climáticas (CORRALES et al., 2010). Já o tipo de crista rosa, expressa em homozigose – RR, e associada à baixa fertilidade de reprodutores nessa combinação (FROMAN et al., 1992).

Outra evidência é que aves que apresentam cristas de tamanho reduzido têm tendência a acréscimo de temperatura corporal devido a dissipação de calor ineficiente e isto pode ter relação com a fertilidade de reprodutores (ROSA et al., 2010).

4 | ANÁLISE MULTIVARIADA

Quando se necessita tomar uma decisão, deve-se levar em consideração um grande número de fatores, principalmente quando se identifica que os acontecimentos envolvem um grande número de variáveis. Para que se apresente uma visão mais completa de um fenômeno, se comparada com a observada numa abordagem univariada, pode-se fazer uso de vários métodos e técnicas que utilizam simultaneamente todas as variáveis na interpretação teórica do conjunto de dados obtidos, denominada Análise Multivariada (MOITA NETO, 2004). Entre as técnicas de análise multivariadas, as mais utilizadas são a análise por componentes principais e os métodos de agrupamento (OLIVEIRA et. al., 2003).

4.1 COMPONENTES PRINCIPAIS

A técnica de análise de componentes principais foi inicialmente descrita por Karl Pearson (1901), reconhecida como método simples e tem como objetivo transformar variáveis (X_1, X_2, \dots, X_p) em componentes principais (Z_1, Z_2, \dots, Z_p) . Cada componente é resultado de combinações entre as variáveis de forma que sejam não correlacionados entre si e que descrevam a variação dos dados (MANLY, 2008).

Os resultados obtidos com a análise permitem identificar o percentual da variabilidade existente em cada componente e a que variável é atribuída, sendo importante para explicar a variação total dos dados (PAIVA et al., 2010; TEIXEIRA et al., 2012). Isto proporciona maior facilidade na interpretação de um grande número de dados (YAMAKI et al., 2009).

A análise de componentes principais pode ser utilizada para a formação e identificação de grupos homogêneos segundo as características introduzidas na análise (MARIANO et

al., 2012). Também pode gerar gráficos de associação das temperaturas superficiais com variáveis ambientais em aviários com diferentes sistemas de ventilação (NASCIMENTO et al., 2014).

A análise ainda é considerada uma ferramenta útil para a caracterização de grupos genéticos. Carvalho et al. (2016) utilizou a análise de componentes principais com o objetivo de caracterizar e avaliar a estrutura populacional de galinhas crioulas no Estado do Piauí. Trabalhos também foram realizados com codornas objetivando identificar dentre características produtivas as mais importantes (TEIXEIRA et al., 2012).

4.2 ANÁLISE DE AGRUPAMENTO

Os métodos de agrupamento têm como objetivo o planejamento de um esquema para agrupar objetos em classes de modo que todos os similares estejam na mesma classe (MANLY, 2008).

Os objetos são agrupados a partir de distâncias. Existem várias distâncias que podem ser utilizadas como base para a realização da análise de agrupamento, dentre as mais utilizadas podemos citar as distâncias euclidianas. A distância euclidiana média padronizada entre dois indivíduos i e i' é dada por:

$$d_{ii'} = \sqrt{\frac{1}{v} \sum (X_i - X_{i'})^2},$$

em que v é o número de características avaliadas, conforme descrito por Biagiotti et al. (2014).

A partir das medidas de distâncias são utilizados diferentes métodos para realizar os agrupamentos, dentre eles destacamos o método de otimização de Tocher, de Ward e Average.

O método de otimização de Tocher contribui para a interpretação da divergência de grupos genéticos. E, após a formação de grupos de animais semelhantes, pode-se conduzir cruzamentos entre as linhagens com o objetivo de maximização da heterose e da complementaridade das características desejáveis em frangos de corte (YAMAKI et al., 2008).

No método de Ward (mínima variância), a distância entre dois grupos é a soma de quadrados entre eles adicionados sobre todas as variáveis. Em cada fase de agrupamento, a soma de quadrados dentro do grupo é minimizada em todas as partições obtidas pela fusão de dois grupos da fase anterior. Este método minimiza a variância dentro dos grupos formados.

A distância entre dois grupos, utilizando os métodos de Ward (1963) e ligação média (Average), são definidas pelas equações 1 e 2, respectivamente:

$$D_{KL} = \frac{\|X_K - X_L\|^2}{\frac{1}{N_K} + \frac{1}{N_L}}$$

$$D_{KL} = \frac{1}{N_K N_L} \sum_{i \in C_K} \sum_{j \in C_L} d(x_i, x_j), \text{ se } d(x, y) = |x - y|^2, \text{ logo } D_{KL}$$

$$= \|X_K - X_L\|^2 + \frac{W_K}{N_K} + \frac{W_L}{N_L}$$

onde D_{KL} = medida de distância ou dissimilaridade entre os grupos K e L; X_K = vetor médio para o grupo K; X_L = vetor médio para o grupo L; N_K = número de observações para o grupo K; N_L = número de observações para o grupo L; $W_K = \sum_{i \in C_K} \|x_i - \bar{x}_K\|^2$; $W_L = \sum_{i \in C_L} \|x_i - \bar{x}_L\|^2$.

A avaliação da existência de possíveis distorções ocasionadas no agrupamento é possível com a interpretação do coeficiente de correlação existente entre a matriz de distâncias entre os indivíduos (X) e a matriz cogenética obtida a partir da análise de agrupamento (T), chamado Coeficiente de Correlação Cogenética. O coeficiente foi descrito por Saraçlı et al. (2013) conforme a seguinte expressão:

$$c = \frac{\sum_{i < j} (x_{(i,j)} - x)(t_{(i,j)} - t)}{\sqrt{[\sum_{i < j} (x_{(i,j)} - x)^2][\sum_{i < j} (t_{(i,j)} - t)^2]}}$$

em que $x(i, j) = |X_i - X_j|$, a distância euclidiana normal entre as observações i e j e $t(i, j) =$ a distância dendrogramática entre os pontos do modelo T_i e T_j .

Valores maiores de Coeficiente de Correlação Cogenética indicam menores distorções provocadas pelo agrupamento dos indivíduos. Valores inferiores a 0,70 indicam que o método de agrupamento foi inadequado (BIAGIOTTI et al., 2014). No entanto, Saraçlı et al. (2013) afirmam que valores elevados do coeficiente diminuem com o aumento de animais, de características e de outliers na análise.

Os procedimentos de análises multivariadas foram utilizados como instrumento para avaliação de diversidade genética entre linhagens de frango de corte (YAMAKI et al., 2008; PIRES et al., 2002), para caracterização de diferentes grupos genéticos (FONSECA et al., 2002) e para comparar características de carcaça de galinha naturalizada Peloco com linhagens de frango caipira (ALMEIDA et al., 2013).

Eles também contribuem para a compreensão das características de qualidade do sêmen por condensarem grande quantidade de dados em poucos resultados informativos

(SILVA et al., 2009) e para classificar modelos não lineares, por possibilitar a escolha do melhor modelo para descrever o crescimento e para predizer adequadamente o peso adulto de animais jovens (SILVA et al., 2011).

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos detalhados de caracterização fenotípica e genética contribuirão para o desenvolvimento de programas de conservação genética e de criação estratégica para o melhoramento genético da população de aves nativas.

Embora os animais possam ser submetidos à programas de melhoramento genético, é sempre necessária a manutenção de grupos dos mesmos em programas de conservação genética.

Pesquisas com animais naturalizados que objetivam a manutenção da atratividade dos animais para os produtores são necessárias. É uma maneira de conservar grupos genéticos sem a necessidade de grandes investimentos.

REFERÊNCIAS

ADEYEMI, M.A.; OSENI, S.O. **Canonical discriminant analysis applied to biometric data of nigerian indigenous turkeys**. Archivos de Zootecnia, v.67 p. 7-12, 2018.

ALMEIDA, E.C.J. et al. **Características de carcaça de galinha naturalizada Peloco comparada a linhagens de frango caipira**. Pesquisa Agropecuária Brasileira, v.48, n.11, p.1517-1523, 2013.

BADUBI, S.S. et al. **Morphological characteristics and feed resources available for indigenous chickens in Botswana**. Livestock Research for Rural Development, v. 18, n. 1, 2006.

BARBOSA, F.J.V. **Eram “caipiras”, agora são naturalizadas**. Sapiência, Informativo Científico FAPEPI, n.9, Ano III. Teresina: 2006.

BARBOSA, F.J.V. et al. **Sistema Alternativo de Criação de Galinhas Caipiras**, Teresina: Embrapa Meio-Norte, 2007 (Sistema de Produção).

BIAGIOTTI, D. et al. **Uso de estatística multivariada para estudo de caracterização racial em ovinos**. Acta Tecnológica, v. 9, p. 16-26, 2014.

CARVALHO, D.A. et al. **Padrão racial fenotípico de galinhas brasileiras da raça Canela-Preta**. Archivos de Zootecnia, v.66 p. 195-202. 2017.

CARVALHO, D.A. et al. **Caracterização genética e estrutura populacional de galinhas crioulas Canela-Preta**. Pesquisa Agropecuária Brasileira, v. 51, n. 11, p. 1899-1906, 2016.

CARVALHO, F.L.A. et al. **Nível da ingestão de alimentos relacionados com a produção de ovos de ecótipos naturalizados da região Meio Norte**, X Congresso Nordestino de Produção Animal, Anais..., Teresina – PI, 2015.

CHOE, J.H. et al. **Differences in the Quality Characteristics between Commercial Korean Native Chickens and Broilers**. Korean Journal for Food Science of Animal Resources, v.30, p.13-19, 2010.

CLEMENTINO, C. S. et al. **Microsatellite DNA Loci for Population Studies in Brazilian Chicken Ecotypes**. International Journal of Poultry Science, v. 9, p. 1100-1106. 2010.

CORRALES, R.J.C. et al. **Caracterización fenotípica del genofondo avícola criollo de San Andrés, Pinar del Río, Cuba**. Archivos de Zootecnia, v.59, n.228, p.597-600. 2010.

DOMINGUES, O. **Elementos de Zootecnia Tropical**, 5ªed. São Paulo: Nobel, 1981. 143p.

DORJI, N.; SUNAR, S.K. **Morphometric variations among five Bhutanese indigenous chickens (Gallus domesticus)**. Journal of Animal and Poultry Sciences, v.3, n.3, p.76-85, 2014.

ESCOBAR, M.L. et al. **Galos em combate na Paraíba: o descumprimento da legislação ambiental**. Revista Direitos Humanos e Democracia, v. 2, n. 4, p. 143-165, 2014.

FARUQUE, S. et al. **Phenotypic characterization of Native Chicken reared under intensive management system**. Journal of the Bangladesh Agricultural University, v.8, n.1, p.79-82, 2010.

FERREIRA, M. E.; GRATTAOAGLIA, D. **Introdução ao uso de marcadores RAPD e RFLP em análise genética**, Brasília: EMBRAPA-CENARGEN, 1998. 220p.

FONSECA, R. et al. **Avaliação de frangos de corte utilizando técnicas de análise multivariada: I - Características de carcaça**. Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia, Belo Horizonte, v. 54, n. 5, p. 525-529. 2002.

FRANCESCH, A. et al. **Methodology for morphological characterization of chicken and its application to compare Penedesenca and Empordanesa breeds**. Animal Genetic Resources, v.48, p.79-84, 2011.

FROMAN, D.P. et al. **Analysis of the combined effect of the spermatozoal degeneration allele (Sd) and homozygosity of the rose comb allele (R) on the duration of fertility of roosters (Gallus domesticus)**. Poultry Science, v.71, p.1939-1942. 1992.

GIL, A.V. et al. **Caracterización morfológica de la gallina fina cubana**. Revista de Producción Animal, v. 27, n. 2, 2015.

GIL, A.V. et al. **Morphological Characterization of Pure Cuban Game Hens**. Revista de Produção Animal, v.27, n.2, 2015b.

GRANER, E. A.; TORRES, A. P. **Raça em formação de galinhas de plumagem azul e ovos azuis**. Anais da Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, v. 6, p. 91-106, 1949.

IKEOBI, C.O.N. et al. **Frequencies of Feet Feathering and Comb Type Genes in the Nigerian Local Chicken**. Pertanika Journal of Tropical Agricultural Science, v.24, n.2, p. 147- 150, 2001.

INNES, D.J. **Genetic differentiation among populations of marine algae**. Helgoländer Meeresunters, v.38, p.401-417, 1984.

MANLY, B.J.F. **Métodos estatísticos multivariados: uma introdução**. 3.ed. Porto Alegre: Bookman, 229p, 2008.

MARIANO, F.C.M.Q. et al. **Equações de predição de valores energéticos de alimentos obtidas utilizando meta-análise e componentes principais**. Ciência Rural. v. 42, n. 9, p. 1634-1640, 2012.

MELESSE, A.; NEGESSE, T. **Phenotypic and morphological characterization of indigenous chicken populations in southern region of Ethiopia**. Animal Genetic Resources, v.49, p. 19-31, 2011.

MOITA NETO, J. M. **Estatística multivariada**. Revista de Filosofia e Ensino, 2004.

- NASCIMENTO, G.R. et al. **Termografia infravermelho na estimativa de conforto térmico de frangos de corte.** Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental, v. 18, n. 6, p. 658-663, 2014.
- NGENO, K. et al. **Morphological features of indigenous chicken ecotype populations of Kenya.** Animal Genetic Resources/Ressources Génétiques Animales/Recursos Genéticos Animales, v. 55, p.115-124, 2014.
- OLIVEIRA, F. J. et al. **Divergência genética entre cultivares de caupi.** Pesquisa Agropecuária Brasileira, v. 38, n. 5, p. 605-611, 2003.
- PAIVA, A. L. C. et al. **Análise de componentes principais em características de produção de aves de postura.** Revista Brasileira de Zootecnia, Viçosa, v. 39, n. 2, p.285-288, 2010.
- PEARSON, K. **On lines and planes of closest fit to system of point in space.** Philosophical Magazine, v.2, n.6, p.550-572, 1901.
- PÉREZ, A. et al. **Algunas características morfológicas del exterior de la gallina local de la región central de la provincia de Villa Clara, Cuba.** *Livestock Research for Rural Development*, v.16, n. 10. 2004.
- PIRES, A. V. et al. **Estudo da divergência genética entre seis linhas de aves Legorne utilizando técnicas de análise multivariada.** Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia, Belo Horizonte, v. 54, n. 3, p. 314-319. 2002.
- RIZTYAN. **Genetic diversity and population structure of Indonesian native chickens based on single nucleotide polymorphism markers.** Poultry Science, v.90, 2471–2478, 2011.
- ROSA, A.P. et al. **Níveis de cálcio no desempenho de machos reprodutores de corte com e sem crista.** Ciência Rural, Santa Maria, v. 40, n. 10, p. 2174-2180, 2010.
- SARAÇLI, S. et al. **Comparison of hierarchical cluster analysis methods by cophenetic correlation.** Journal of Inequalities and Applications, p. 1-8, 2013.
- SARMENTO, J.L.R.; SENA, L.S. **Avanços no melhoramento genético na América Latina.** Archivos Latinoamericanos de Producción Animal, v.25, p. 81-89, 2017.
- SAVEGNAGO, R. P. et al. **Estimates of genetic parameters, and cluster and principal components analyses of breeding values related to egg production traits in a White Leghorn population.** Poultry Science, v. 90, p. 2174–2188, 2011.
- SILVA, A. R. et al. **Abordagem multivariada envolvendo características físicas e morfológicas do sêmen bovino, idade dos touros e época de colheita de sêmen.** Revista Brasileira de Zootecnia, v. 38, n. 7, p. 1223-1228, 2009.
- SILVA, N.A.M. et al. **Seleção e classificação multivariada de modelos de crescimento não lineares para bovinos Nelore.** Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 63, p. 364-371, 2011.
- TEIXEIRA, B.B. et al. **Características quantitativas em matrizes de codorna de corte através de análises multicaracterística.** Ciência Rural, v. 42, n. 12, p. 2259-2264, 2012.
- WARD, J.H. **Hierarchical grouping to optimize an objective function.** Journal of the American Statistical Association, v.58. p.236-244, 1963.
- YAMAKI, M. et al. **Divergência genética entre linhagens de matrizes de corte por meio de análise de agrupamento.** Revista Brasileira de Zootecnia, Viçosa, v. 37, n. 5, p.829-833. 2008.
- YAMAKI, M. et al. **Estudo de características de produção de matrizes de corte por meio da análise de**

componentes principais. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, v. 61, p. 227-231, 2009.

ZARAGOZA, M.L. et al. **Caracterización de gallinas *batsi alak* en las Tierras altas del sureste de México.** Archivos de Zootecnia, v. 62, p. 321-332, 2013.

ZHAO, R. et al. **A study on eggshell pigmentation: biliverdin in blue-shelled chickens,** Poultry Science, v. 85, n.3, p. 546-549, 2006.

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

Data de aceite: 16/06/2020

Andreia Marcelino Barbosa

Kleber Santiago Freitas e Silva

Autor correspondente: Silva, KSF

Email: smallbinho@hotmail.com

Iasmim Ribeiro da Costa

Isabela Barros Lima

Ulisses dos Santos Vilarinho

Oximano da Silva Dias Neto

Kátia Karina Verolli de Oliveira Moura

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

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

PALAVRAS-CHAVE: eNOS; p53; aterosclerose; peptídeos

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

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

KEYWORDS: eNOS; p53; atherosclerosis; peptides

INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

No presente estudo, apresentamos uma abordagem de bioinformática que

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

Materiais and Métodos

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

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

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

Resultados and Discussão

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

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

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

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

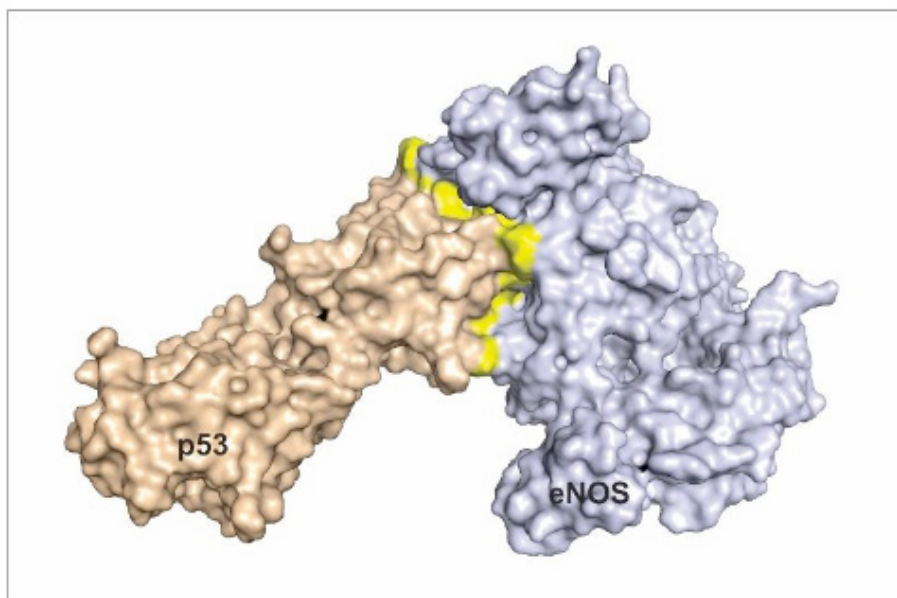


Figura 1-Modelo da interação eNOS e p53 de acordo com coeficientes de forças eletrostáticas. Modelo de interação entre eNOS e p53 considerando os três coeficientes de energia utilizados no presente estudo (interação eletrostática, hidrofóbica e Van der Waals). A cor amarela representa a interface de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

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

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

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

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

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

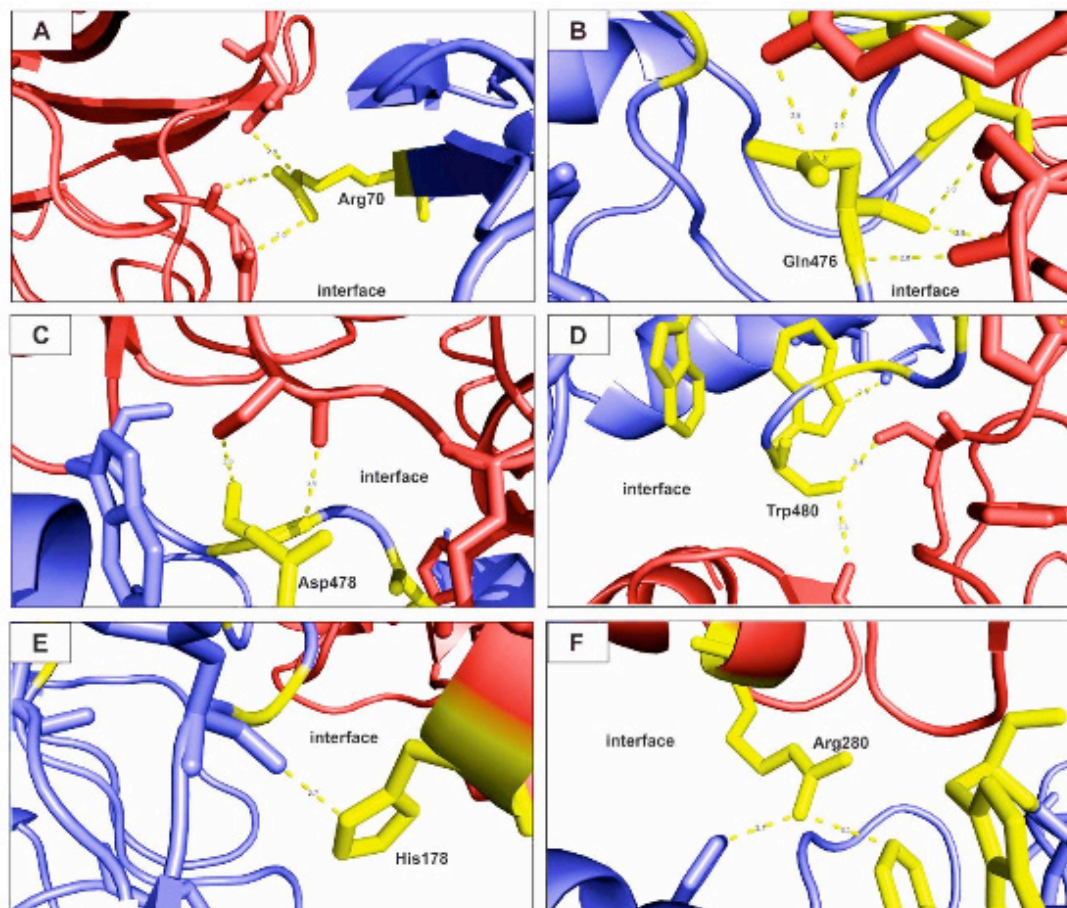


Figura 2-Previsão de hotspots para o modelo de coeficientes eletrostáticos da interação entre eNOS e p53. Todas as figuras aqui apresentadas mostram interações polares para os resíduos de aminoácidos classificados como *hotspots* (Tabela 1). A -Arg70; B -Glu476; C -Asp478; D -Trp480; E -His178; F -Arg280.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

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

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

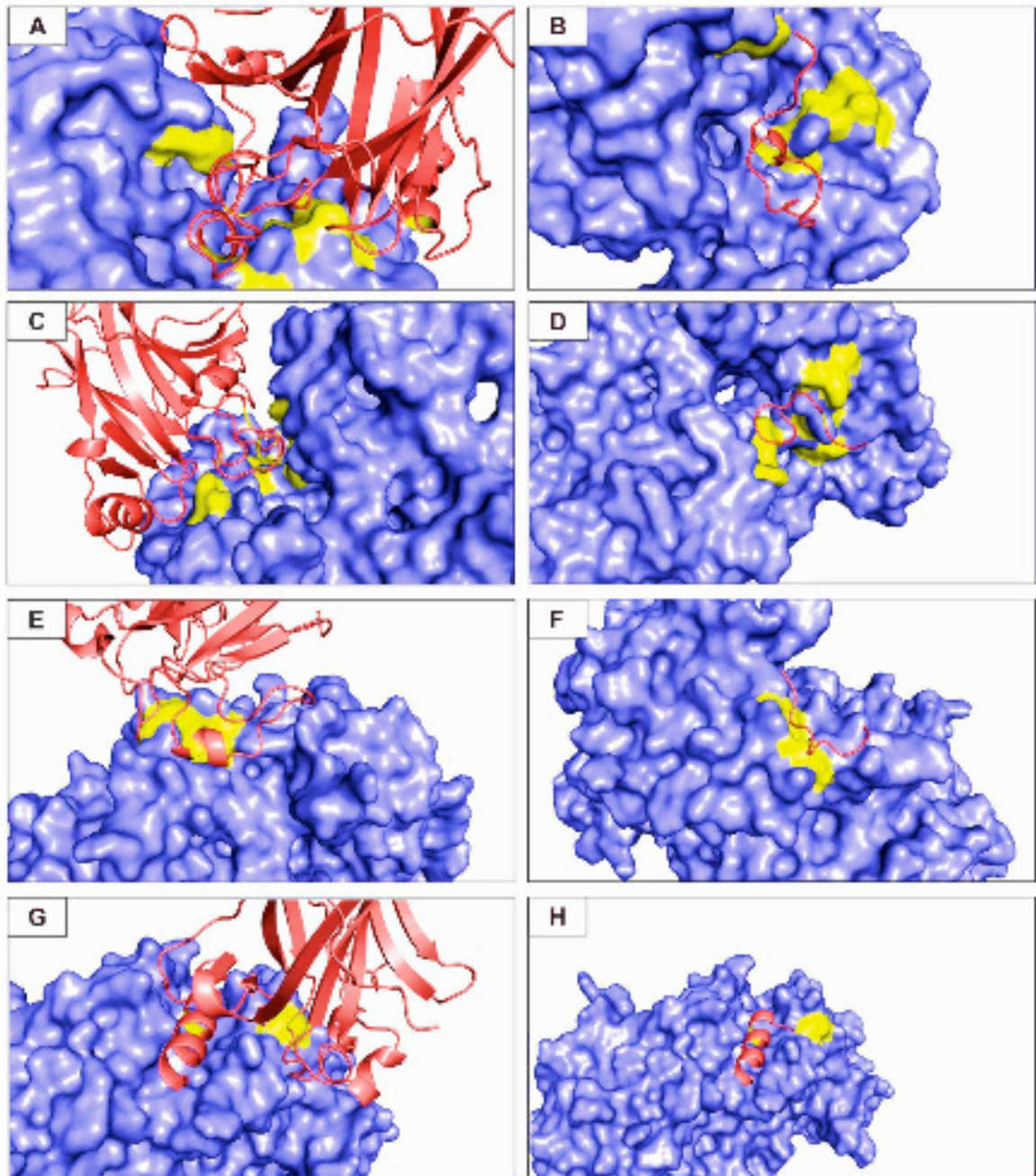


Figura 3–Interface de interação, hotspots e peptídeos moduladores *desenhados* racionalmente para a interação eNOS-p53. A -Interface de interação entre eNOS e p53 em relação a coeficientes de energia equilibrado. B -Peptídeo racionalmente *desenhado* para modular o modo de interação eNOS-p53 com base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

Observações finais

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

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

Referências

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

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

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

52. Liao Q, Huang Y-M, Fan W, Li C, Yang H. Endothelial nitric oxide synthase deficiency influences normal cell cycle progression and apoptosis in trabecular meshwork cells. *Int J Ophthalmol.* 9(6), 799–803 (2016).
53. Kaminski A, Pohl CB, Sponholz C, et al. Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase inhibits pulmonary leukocyte migration following lung ischemia-reperfusion in mice. *Am. J. Pathol.* 164(6), 2241–2249 (2004).
54. Santizo RA, Xu H-L, Galea E, Muyskens S, Baughman VL, Pelligrino DA. Combined endothelial nitric oxide synthase upregulation and caveolin-1 downregulation decrease leukocyte adhesion in pial venules of ovariectomized female rats. *Stroke.* 33(2), 613–616 (2002).
55. Kader KN, Akella R, Ziats NP, et al. eNOS-overexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro. *Tissue Eng.* 6(3), 241–251 (2000).
56. Lim K-H, Ancrile BB, Kashatus DF, Counter CM. Tumour maintenance is mediated by eNOS. *Nature.* 452(7187), 646–649 (2008).
57. Yakovlev VA. Nitric Oxide: Genomic Instability And Synthetic Lethality. *Redox Biol.* 5, 414 (2015).
58. Mobaraki RN, Karimi M, Alikarami F, et al. RITA induces apoptosis in p53-null K562 leukemia cells by inhibiting STAT5, Akt, and NF- κ B signaling pathways. *Anticancer Drugs.* (2018).
59. Santos TR, Silva KSF e, Silva RCPC, et al. Infertility caused by an association between Arg72Pro polymorphism of the p53 gene and Glu298Asp of the eNOS gene in patients with endometriosis. *Genetics and Molecular Research [Internet].* 17(3) (2018). Available from: <https://www.geneticsmr.org/abstract/infertility-caused-by-an-association-between-arg72pro-polymorphism-of-the-p53-gene-andrnglu298asp-of-the-enos-gene-in-pa-7603.html>.
60. Lagares MH, Silva KSF, Barbosa AM, et al. Analysis of p53 gene polymorphism (codon 72) in symptomatic patients with atherosclerosis. *Genet. Mol. Res.* 16(3) (2017).
61. Silva KSF, Moura KKVO. Genetic polymorphisms in patients with endometriosis: an analytical study in Goiânia (Central West of Brazil). *Genet. Mol. Res.* 15(2) (2016).
62. Staal FJT, van der Burg M, Wessels LFA, et al. DNA microarrays for comparison of gene expression profiles between diagnosis and relapse in precursor-B acute lymphoblastic leukemia: choice of technique and purification influence the identification of potential diagnostic markers. *Leukemia.* 17(7), 1324–1332 (2003).
63. Silva K. Hot spots and single nucleotide polymorphisms on the interaction interface of RAD51 and p53 complex. *J Tre Bio Res.* 1(1), 1–5 (2018).
64. Tannous I, Santos T, de Curcio J, et al. Involvement of Protein-Protein Interactions of eNOS and Genetic Polymorphisms in Coronary Artery Disease. *Int J Clin Cardiol Res.* 02(03), 067–071 (2018).
65. de Curcio JS, Lima RM, Oliveira, LN, et al. Structure-based design of TFF3-PAR2 inhibitor peptides as a promising new therapeutic approach for endometriosis patients. *M J Gyne.* 03(01), 06 (2018).
66. Achary MS, Reddy ABM, Chakrabarti S, et al. Disease-Causing Mutations in Proteins: Structural Analysis of the CYP1b1 Mutations Causing Primary Congenital Glaucoma in Humans. *Biophys J.* 91(12), 4329–4339 (2006).
67. Norel R, Sheinerman F, Petrey D, Honig B. Electrostatic contributions to protein–protein interactions: Fast energetic filters for docking and their physical basis. *Protein Sci.* 10(11), 2147–2161 (2001).
68. Zhang Z, Witham S, Alexov E. On the role of electrostatics on protein-protein interactions. *Phys Biol.* 8(3), 035001 (2011).

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

SOBRE O ORGANIZADOR

BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO: Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Microbiologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Microbiologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais. Contato: dr.neto@ufg.br ou neto@doctor.com

ÍNDICE REMISSIVO

A

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

AIC 1, 7, 8

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

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

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

Aterosclerose 10, 43, 44, 45, 47

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

B

BIC 1, 7, 8

Biologia humana 23, 24

C

Células-Tronco 24

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

Conservação 13, 34

Cruzamentos 9, 34, 37

D

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

E

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

enos 54

F

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

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

G

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

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

I

Indústria 30

L

Laboratório 24

M

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

P

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

Painel genético 23

Peptídeos 43, 46, 47, 48, 49, 50

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

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

R

Recursos Genéticos 3, 9, 41

Reprodução 20

T

Testes 7, 24, 25, 26, 45

 **Atena**
Publisher

2 0 2 0