UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ZOOTECNIA E ENGENHARIA DE ALIMENTOS

BÁRBARA SILVA VIGNATO

**Transcriptoma comparativo e redes de co-expressão gênica associados a
características de carcaça de bovinos Nelore**

Pirassununga
2017

BÁRBARA SILVA VIGNATO

**Transcriptoma comparativo e redes de co-expressão gênica associados a
características de carcaça de bovinos Nelore**

VERSÃO CORRIGIDA

Tese apresentada à Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Doutor em Ciências do programa de pós-graduação em Zootecnia.

Área de Concentração: Qualidade e Produtividade Animal

Orientador: Prof. Dr. Júlio Cesar de Carvalho Balieiro

Pirassununga

2017

Ficha catalográfica elaborada pelo
Serviço de Biblioteca e Informação, FZEA/USP,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S586t Silva-Vignato, Bárbara
Transcriptoma comparativo e redes de co-
expressão gênica associados a características de
carcaça de bovinos Nelore / Bárbara Silva-Vignato ;
orientador Prof. Dr. Júlio Cesar de Carvalho
Balieiro. -- Pirassununga, 2017.
141 f.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em
Zootecnia) -- Faculdade de Zootecnia e Engenharia
de Alimentos, Universidade de São Paulo.

1. Área de olho de lombo. 2. Espessura de
gordura subcutânea. 3. *Longissimus dorsi*. 4. RNA-
Seq. 5. WGCNA. I. Balieiro, Prof. Dr. Júlio Cesar
de Carvalho, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

A minha mãe, Angélica, pelo imenso amor. Por ser minha mãe e minha melhor amiga.

A minha pequena grande irmã, Deborah, pelos incontáveis bons momentos em nossas “vidas de fuinha”.

Ao meu marido Renan, meu amor. Por toda sua dedicação e compreensão nesse período. Obrigada por estar sempre ao meu lado.

As minhas duas avós, Marlene (in memoriam) e Antonieta, por me fazerem sempre sorrir e me dedicarem tanto carinho. A vó Marlene dedico minha eterna saudade, você foi e sempre será maravilhosa.

Amo vocês...

...e sem vocês eu não teria chegado até aqui!

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço imensamente a Deus, por ter me guiado durante esta caminhada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Júlio Cesar de Carvalho Balieiro, pela orientação e pela confiança durante estes quatro anos de doutorado.

Ao Prof. Dr. Luiz Lehmann Coutinho, a Dr. Luciana Correia de Almeida Regitano e o Prof. Dr. Gerson Barreto Mourão, por me aceitarem como integrante de seu projeto temático e por toda colaboração em minha formação.

A Universidade de São Paulo, em especial a Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, pelos anos de casa.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pela bolsa concedida.

A Mirele Poleti e a Aline Cesar, pela amizade, paciência e por todos os ensinamentos transmitidos. A contribuição de vocês foi essencial.

A Cristina Moncau, pela amizade durante todos esses anos, e por toda a força e incentivo durante a caminhada.

A Simone Oliveira pela grata amizade e por todo incentivo.

A Alessandra Rosa, Mikaele Pereira e Leydiana Fonseca pela contribuição e parceria no laboratório.

A todos os integrantes do projeto temático, da Esalq e da Embrapa, obrigada por me fazerem sentir parte da equipe.

Ao meu pai, Ariovaldo, por todas as lições de casa, trabalhos escolares, e noites resolvendo problemas de matemática. Amo você.

A minha maravilhosa família Silva-Vignato, sem o apoio de vocês eu não conseguiria chegar até aqui. Tio César, Vitória, Sophia, D. Cida, S. Nino, Jucelena, Ana Giulia, Maria Eduarda, Joceli (Tata)... amo vocês.

A grande amiga/link Cindy Ioshida (Kuia), pelos incontáveis bons momentos. Foi com você que pisei a primeira vez em um laboratório.

Ao amigo/irmão, David Sampaio, por me ouvir e me aconselhar sempre.

As minhas filhas de quatro patas, Tita e Nina, pelo amor mais simples e sincero.

Aos amigos conquistados durante minha estadia aqui na FZEA, a turma da APG (Associação de Pós-Graduandos)... seria injusto citar nomes e esquecer alguém. Todos vocês também fizeram parte de quem eu sou hoje.

A todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho.

Sou imensamente grata!

*"A vida nem sempre segue a nossa vontade,
mas ela é perfeita naquilo que tem que ser."*

Chico Xavier

SILVA-VIGNATO, B. **Transcriptoma comparativo e redes de co-expressão gênica associados a características de carcaça de bovinos Nelore**. 2017. 141f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2017.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi estudar o transcriptoma do músculo *Longissimus dorsi* (LD) de bovinos da raça Nelore associado as características de área de olho de lombo (AOL) e espessura de gordura subcutânea (EGS), a fim de encontrar genes diferencialmente expressos (GDE), conjuntos de genes co-expressos, vias metabólicas e processos biológicos que regulam essas características. Foram utilizados dados de 385 bovinos Nelore castrados para obtenção das medidas fenotípicas de AOL e EGS, mensuradas entre a 12^a e 13^a costelas do músculo LD. Estes animais foram separados em dois grupos extremos, alto e baixo, contendo seis animais cada, baseados nos valores genômicos estimados (GEBV), para AOL e para EGS. Estes conjuntos de 12 animais foram submetidos à análise de expressão diferencial afim de encontrar GDE entre os grupos. Em seguida, a análise de enriquecimento funcional a partir da lista de GDE foi executada por meio do DAVID (*Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery*) e da combinação do BiNGO (*Biological Networks Gene Ontology*) e REVIGO (*Reduce + Visualise Gene Ontology*). Para AOL, foram identificados 101 GDE entre os grupos de alto e baixo GEBV. Desses, 72 genes apresentaram-se *down-regulated* e 29 *up-regulated* no grupo baixo. Para EGS, foram encontrados 18 GDE, dos quais treze apresentaram-se *up-regulated* e cinco *down-regulated* no grupo baixo. Dentre as vias metabólicas e processos biológicos encontrados para essas características, destacam-se a via de sinalização MAPK (bta04010) e a via da endocitose (bta04144) – AOL – e, os processos de biossíntese de andrógenos (GO:0006702) e via de sinalização canônica Wnt (GO:0060070) – EGS. Para encontrar conjuntos de genes co-expressos associados aos tratamentos (AOL e EGS), foi utilizado o pacote WGCNA (*Weighted Correlation Network Analysis*) do R, com dados de contagens de transcritos de 43 animais. Foram identificados 37 módulos, dentre eles, os módulos Azul, Verde-escuro e Salmon apresentaram correlação significativa de 0,3 com a EGS ($P < 0,10$). Os genes destes módulos foram selecionados para análise de enriquecimento funcional quando seus valores de filiação ao módulo foram superiores a 0,7. O módulo azul apresentou o maior número de genes co-expressos, com 953 genes submetidos à análise de enriquecimento funcional. Foram encontradas seis vias metabólicas e 101 termos do *Gene Ontology* para este módulo, conforme análise do DAVID, além de 108 processos biológicos identificados pelo BiNGO/REVIGO. Os resultados do presente estudo enfatizam a complexidade da regulação gênica do músculo LD de bovinos Nelore associado às características de AOL e EGS. Estes resultados nos auxiliam a compreender melhor os diversos processos moleculares envolvidos na deposição muscular e de gordura de cobertura, características de carcaça economicamente importantes para a produção da carne bovina.

Palavras-chave: Área de olho de lombo. Espessura de gordura subcutânea. *Longissimus dorsi*. RNA-Seq. WGCNA.

SILVA-VIGNATO, B. **Comparative transcriptome and gene co-expression networks associated with carcass traits of Nellore cattle**. 2017. 141p. Thesis (PhD) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2017.

ABSTRACT

The aim of this work was to study the *Longissimus dorsi* (LD) muscle transcriptome of Nellore cattle associated with ribeye area (REA) and backfat thickness (BFT) to find differentially expressed genes (DEG), coexpressed gene modules, metabolic pathways, and biological processes that regulate these traits. Data from 385 Nellore steers were used to obtain the phenotypic measures of REA and BFT, measured between the 12th and 13th ribs of the LD muscle. These animals were divided into two extreme groups, high and low, with six animals each, based on the estimated genomic breeding values (GEBV) for REA and for BFT. These sets of 12 animals were submitted to differentially expressed gene analysis to find DEG between the groups. Then, the functional enrichment analysis from the list of DEG was performed by DAVID (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) and the combination of BiNGO (Biological Networks Gene Ontology) and REVIGO (Reduce + Visualize Gene Ontology). For REA, 101 DEG were identified between the high and low GEBV groups. Of those, 72 genes were down-regulated and 29 up-regulated in the low group. For BFT, 18 DEG were found, of which thirteen were up-regulated and five were down-regulated in the low group. Among the metabolic pathways and biological processes found for these traits, the MAPK signaling pathway (bta04010) and the endocytosis pathway (bta04144) – for REA –, the androgen biosynthetic processes (GO: 0006702) and the canonical Wnt signaling pathway (GO: 0060070) – for EGS – can be highlighted. To find coexpressed gene modules associated with the traits (REA and BFT), we used the WGCNA (Weighted Correlation Network Analysis) package from R, with data from transcript counts of 43 animals. A total of 37 modules were founded. Among them, the Blue, Dark Green and Salmon modules had a significant correlation of 0.3 with BFT ($P < 0.10$). The genes of these modules were selected for functional enrichment analysis when their module membership values were higher than 0.7. The blue module had the highest number of co-expressed genes, with 953 genes submitted to functional enrichment analysis. Six metabolic pathways and 101 Gene Ontology terms were founded for this module by DAVID analysis, in addition, 108 biological processes were identified by *BiNGO/REVIGO*. The results of the present study emphasize the complexity of gene regulation in the LD muscle of Nellore cattle associated with REA and BFT. These results can help us to better understand the different molecular processes involved in muscle and fat deposition, which are economically important carcass traits for beef production.

Keywords: Backfat thickness. *Longissimus dorsi*. Ribeye area. RNA-Seq. WGCNA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Gráfico das estimativas de dispersão do nível de expressão gênica para animais selecionados para a característica área de olho de lombo.....	30
Figura 2 – <i>Volcano plot</i> do log2FoldChange versus $-\log_{10}$ do valor de P, dos grupos alto e baixo baseados nos valores genômicos estimados (GEBV) para área de olho de lombo de bovinos Nelore.....	30
Figura 3 – Gráfico das estimativas de dispersão do nível de expressão gênica para os animais selecionados para a característica espessura de gordura subcutânea	42
Figura 4 – <i>Volcano plot</i> do log2FoldChange versus $-\log_{10}$ do valor de P, dos grupos alto e baixo baseados nos valores genômicos estimados (GEBV) para espessura de gordura subcutânea de bovinos Nelore.....	42
Figura 5 – Dendograma de clusterização dos genes com dissimilaridade baseada na sobreposição topológica, e cores designadas aos módulos	49
Figura 6 – Correlações entre módulos <i>eigengene</i> (ME) e medidas de área de olho de lombo (AOL) e espessura de gordura subcutânea (EGS)	50
Figura 7 – Processos biológicos associados aos genes presentes no Módulo Azul (FDR<0,05). Os dez processos mais significativos aparecem em destaque	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Identificação dos animais, valores fenotípicos, valores genômicos estimados (GEBV), número de leituras (<i>reads</i>) brutas, número de leituras após limpeza, número e porcentagem de leituras mapeadas para área de olho de lombo (AOL), nos grupos alto e baixo.....	29
Tabela 2 – Genes <i>down-regulated</i> no grupo baixo para área de olho de lombo (AOL), baseado no valor genômico estimado (GEBV), com $FDR < 0,10$	31
Tabela 3 – Genes <i>up-regulated</i> no grupo baixo para área de olho de lombo (AOL), baseado no valor genômico estimado (GEBV), com $FDR < 0,10$	33
Tabela 4 – Processos biológicos significativos ($FDR < 0,05$) dos genes diferencialmente expressos da área de olho de lombo	37
Tabela 5 – Identificação dos animais, valores fenotípicos, valores genômicos estimados (GEBV), número de leituras (<i>reads</i>) brutas, número de leituras após limpeza, número e porcentagem de leituras mapeadas para espessura de gordura subcutânea (EGS), dentro dos grupos alto e baixo	41
Tabela 6 – Genes <i>up-regulated</i> no grupo baixo para espessura de gordura subcutânea (EGS), baseado no valor genômico estimado (GEBV), com $FDR < 0,10$	43
Tabela 7 – Genes <i>down-regulated</i> no grupo baixo para espessura de gordura subcutânea (EGS), baseado no valor genômico estimado (GEBV), com $FDR < 0,10$	43
Tabela 8 – Processos biológicos significativos ($FDR < 0,05$) dos genes diferencialmente expressos da espessura de gordura subcutânea de bovinos Nelore.....	44
Tabela 9 – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v. 6.7. Categorias significativas ($FDR < 0,10$) dos genes do módulo Salmon	57
Tabela 10 – Processos biológicos significativos ($FDR < 0,05$) dos genes do módulo Salmon.....	58
Tabela 11 – Genes do módulo Verde-escuro com <i>Module Membership</i> $> 0,7$ ($P < 0,001$)	60

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1	Crescimento e desenvolvimento muscular	14
2.2	Transcriptômica	16
2.3	Redes de co-expressão gênica	18
3	OBJETIVOS	21
4	MATERIAL E MÉTODOS	22
4.1	Animais e coleta de fenótipo	22
4.2	Extração do RNA, análise de qualidade, preparação das bibliotecas e sequenciamento	23
4.3	Controle de qualidade e alinhamento das reads	24
4.4	Identificação e anotação funcional dos genes diferencialmente expressos	24
4.5	Análise de enriquecimento funcional	25
4.6	Análise de redes de co-expressão gênica	26
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
5.1	Área de Olho de Lombo (AOL).....	28
5.1.1	Genes diferencialmente expressos para AOL.....	29
5.1.2	Enriquecimento funcional	33
5.2	Espessura de Gordura Subcutânea (EGS)	40
5.2.1	Genes diferencialmente expressos para EGS	41
5.2.2	Enriquecimento funcional	43
5.3	Redes de co-expressão gênica	48
6	CONCLUSÃO	63
	Referências.....	64
	Apêndices	84

1 INTRODUÇÃO

O Brasil é o maior produtor mundial de carnes, com uma produção de 9,56 milhões de toneladas por equivalente de carcaça, totalizando 14% da produção mundial, ficando à frente de países como Índia, China e Estados Unidos. Além disso, o Brasil também possui o maior rebanho mundial com 209,13 milhões de cabeças de gado. Do total de carnes produzido em 2015, 1,88 milhão de toneladas de equivalente de carcaça foram destinados à exportação, correspondente a 19,63% da produção brasileira. Quanto ao consumo, o Brasil é o terceiro país que mais consome carne bovina no mundo, com um consumo total de 38,6 kg/hab/ano (ABIEC, 2016).

No aspecto financeiro, a cadeia produtiva da pecuária brasileira movimentou mais de R\$ 483,5 bilhões em 2015, registrando um crescimento de mais de 27% em relação ao ano anterior. As exportações de carne bovina geraram receita de US\$ 5,9 bilhões em 2015, representando 3% de tudo o que o Brasil exportou neste ano. Na receita dos frigoríficos, a venda de carne no mercado interno movimentou mais de R\$ 90 bilhões (ABIEC, 2016).

Considerando a importância da pecuária brasileira e o espaço ocupado pela carne bovina tanto nas exportações, como no mercado interno, torna-se evidente que a melhoria de sua qualidade traria impactos positivos à imagem e valor desse produto mundialmente. Entretanto, a qualidade da carne não é um conceito simples de ser mensurado por ser influenciado por características do músculo, como tamanho e tipo de fibra, gordura e tecido conjuntivo, além de diversos outros fatores como genética, condições ambientais e de produção – taxa de crescimento, nutrição, idade, condições de abate, maturação, entre outros (ANDERSSON; GEORGES, 2004; ANDERSSON, 2001).

A carne é composta principalmente de músculo esquelético, e de quantidades variáveis de tecido conjuntivo, pequenas quantidades de tecido epitelial e tecido nervoso, responsáveis pelas características qualitativas e quantitativas deste alimento (LUCHIARI FILHO, 2000). A carne representa a porção comestível das carcaças, ou seja, aquela que será destinada aos consumidores finais e por sua vez, é representada pelo rendimento dos cortes comerciais. O rendimento dos cortes comerciais é uma característica importante para a indústria da carne, uma vez que as proporções de músculo, gordura, e ossos dos animais afetam diretamente o valor do

produto final e demandam a mesma mão-de-obra e tempo de processamento em carcaças de diferentes tamanhos (RESTLE et al., 2000).

Como a determinação direta do rendimento de cortes é uma tarefa difícil de ser implementada na prática, devido ao seu alto custo, tempo necessário para sua realização, além da interferência nas atividades da indústria, esse rendimento tem sido estimado através de características correlacionadas, como área de olho de lombo (AOL) e espessura de gordura subcutânea (EGS) (ABERLE et al., 2012; BERGEN et al., 1996; MOSER et al., 1998; LUCHIARI FILHO, 2000).

A AOL é a medida da área do músculo *Longissimus dorsi* (LD) avaliada na região compreendida entre a 12ª e 13ª costelas. Essa característica é utilizada como indicador do grau de musculosidade e de composição da carcaça, além de ser um potencial indicador da porção comestível da carcaça e do rendimento dos cortes de alto valor comercial, como a picanha e o contrafilé (ABERLE et al., 2012; BIANCHINI et al., 2007; LOPES et al., 2012; LUCHIARI FILHO, 2000; PRADO et al., 2004; YOKOO et al., 2008).

A espessura de gordura subcutânea é mensurada a $\frac{3}{4}$ da borda medial, igualmente sobre o músculo LD, na região entre a 12ª e 13ª costelas. A EGS é utilizada como medida de acabamento externo e medida indireta de musculosidade da carcaça, a camada de gordura subcutânea também tem grande importância na industrialização da carne atuando como isolante térmico durante o processo de resfriamento da carcaça, evitando problemas como o *cold shortening*, perdas por gotejamento, perda de peso e escurecimento da carne (ABERLE et al., 2012; LUCHIARI FILHO, 2000; PRADO et al., 2004; YOKOO et al., 2008; LOPES et al., 2012; MAIA et al., 2012). Além de proteger as carcaças, a gordura de cobertura é uma importante fonte de ácidos graxos essenciais e age no transporte de vitaminas lipossolúveis, constituindo uma fonte de energia e isolamento para o corpo do animal (CLIMACO et al., 2011).

De acordo com Ponsuksili et al. (2013), características de qualidade da carcaça, como AOL e EGS, são influenciadas por uma rede complexa de interação de genes no músculo (PONSUKSILI et al., 2013). Elucidar as relações entre os genes e como estes genes podem influenciar as características de carcaça é fundamental para a compreensão do desenvolvimento dos animais, bem como os processos biológicos e vias metabólicas que irão determinar a quantidade final de músculo e gordura nas carcaças.

Neste quesito, a transcriptômica visa à quantificação das variações nos níveis de expressão de cada transcrito durante o desenvolvimento do organismo e sob diferentes condições. O transcriptoma é dinâmico e está sob constante mudança, sua compreensão é essencial para interpretação de elementos funcionais do genoma, processos biológicos e vias metabólicas dos organismos, além de revelar componentes moleculares de células e tecidos (GREENBAUM et al., 2001; WANG; GERSTEIN; SNYDER, 2009).

O *RNA Sequencing* (RNA-Seq), é uma técnica de sequenciamento em larga escala, que se apresenta como o método mais eficiente para o mapeamento e quantificação dos transcriptomas, assim como estudos que visam caracterizar o perfil de expressão gênica global de determinado organismo (COROMINAS et al., 2013; MEDRANO; RINCON; ISLAS-TREJO, 2010; SENDLER; JOHNSON; KRAWETZ, 2011). Esta técnica tem sido empregada com êxito em bovinos de corte, para características como desenvolvimento muscular, gordura intramuscular, perfil de ácidos graxos, dentre outras, com resultados interessantes das diferenças fenotípicas que são encontradas dentro ou entre populações (BALDWIN VI et al. 2012; CESAR et al., 2015, 2016; DINIZ et al., 2016; DJARI et al. 2013; HE; LIU, 2013; TIZIOTO et al., 2015).

Adicionalmente ao RNA-Seq, análises de redes de co-expressão gênica têm sido propostas em estudos envolvendo dados transcriptômicos, já que este método pode modelar a interação de redes biológicas reais. A construção de redes biológicas permite que processos sejam analisados sob a perspectiva da biologia de sistemas, e fornece uma visão particular sobre a estrutura e o comportamento de interações moleculares que fundamentam fenômenos biológicos (AOKI; OGATA; SHIBATA, 2007; DILEO et al., 2011; LANGFELDER; HORVARTH, 2008).

Dessa forma, o objetivo do trabalho foi estudar o transcriptoma do músculo *Longissimus dorsi* de bovinos da raça Nelore associado as características de área de olho de lombo e espessura de gordura subcutânea, a fim de encontrar genes diferencialmente expressos, conjuntos de genes co-expressos, vias metabólicas e processos biológicos que regulam essas características, visando contribuir para a compreensão molecular dos processos envolvidos no desenvolvimento muscular e na deposição da gordura de cobertura desses animais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Crescimento e desenvolvimento muscular

Entender como funcionam o crescimento e desenvolvimento do músculo esquelético é um dos mais importantes objetivos na ciência animal, extremamente importante para a produção econômica de carne de qualidade (MALTIN et al., 2001; REHFELDT et al., 2000). Como citado previamente, a AOL pode ser utilizada como parâmetro direto do desenvolvimento muscular animal. Inversamente proporcional a esta característica, a EGS, pode ser usada como indicador indireto da quantidade de músculos do animal (ABERLE et al., 2012; BIANCHINI et al., 2007; LOPES et al., 2012; LUCHIARI FILHO, 2000; WILSON, 1992).

O crescimento muscular dos animais pode ser dividido, basicamente, em duas fases: hiperplasia (aumento do número de fibras musculares) e hipertrofia (aumento do tamanho das fibras musculares) (ABERLE et al., 2012; OKSBJERG; GONDRET; VESTEGAARD, 2004).

A fase de hiperplasia ocorre inteiramente na gestação em todos os mamíferos, assim o número total de fibras musculares é fixado no momento do parto ou rapidamente após o mesmo. Durante o desenvolvimento embrionário ocorre a proliferação de células musculares mononucleadas (mioblastos), que irão se fundir e originar os miotubos (multinucleados), os quais se desenvolverão em miofibrilas do músculo esquelético maduro (ABERLE et al., 2012; ARTILHEIRO et al., 2012; OKSBJERG; GONDRET; VESTEGAARD, 2004).

O desenvolvimento embrionário do músculo esquelético requer a expressão coordenada de diversos fatores de transcrição para determinar desde as células progenitoras no mesoderma, até para controlar a diferenciação dos mioblastos que darão origem às fibras musculares. Dentre esses fatores de transcrição, a família das proteínas miogênicas bHLH (*basic helix-loop-helix*) desempenha um papel chave nesses processos. Composto esta família de proteínas estão os fatores regulatórios da miogênese, MyoD, miogenina, MRF4 e Myf5. MyoD e Myf5 atuam na especificação de células indiferenciadas em mioblastos – ou seja, a aquisição da identidade miogênica –, enquanto a miogenina e MyoD ou MRF4 são requeridos para a diferenciação. Além desses, a família MEF2 (*myocyte enhancer factor 2*), em conjunto com a MyoD participa da ativação da transcrição da maioria dos genes do músculo

esquelético durante a diferenciação das células musculares (ARTILHEIRO et al., 2012; BUCKINGHAM, 2001; MALTIN et al., 2001; OKSBJERG; GONDRET; VESTEGAARD, 2004).

Além desses, fatores genéticos, fatores de crescimento (fatores de crescimento semelhante à Insulina – IGFs), hormônios, tipo de nutrição materna, e até mesmo fatores ambientais (nutrição), podem atuar na regulação positiva ou negativa da miogênese, determinando a quantidade de fibras musculares dos animais (MALTIN et al., 2001; OKSBJERG; GONDRET; VESTEGAARD, 2004).

A segunda fase do crescimento muscular, hipertrofia, ocorre após o nascimento dos animais. Na fase de hipertrofia, o aumento da massa muscular é devido, principalmente, a aumentos no comprimento e circunferência (perímetro) das fibras musculares (MALTIN et al., 2001; REHFELDT et al., 2000). Consequentemente, o processo de crescimento pós-natal depende do balanço entre a síntese e a degradação de proteínas, onde uma maior taxa de síntese leva a maior deposição de proteínas no músculo, levando a hipertrofia muscular. Esses dois processos ocorrem concomitantemente nas fibras musculares, porém a taxa de síntese/deposição supera a de degradação durante o crescimento (OKSBJERG; GONDRET; VESTEGAARD, 2004; REHFELDT et al., 2000).

As características de crescimento do músculo após o nascimento são suscetíveis a influência de fatores neurais e de crescimento e, assim como no desenvolvimento pré-natal, fatores genéticos, ambientais e fisiológicos podem aumentar ou diminuir a taxa de crescimento. Além disso, o processo de hipertrofia também depende da manutenção da taxa nuclear no citoplasma, que pode ser controlada pela inclusão de novos núcleos derivados das células satélites (MALTIN et al., 2001).

As células satélites são células musculares indiferenciadas que habitam a periferia das fibras musculares adultas. Em resposta a estímulos como crescimento, remodelação ou trauma, essas células são ativadas, proliferam-se e expressam marcadores da linhagem miogênica (similar ao crescimento pré-natal). Neste estado, também são denominadas mioblastos. Essas células podem se fundir às fibras musculares já existentes ou a outras células satélites vizinhas na formação de novas fibras musculares. O acúmulo de células satélites durante o desenvolvimento está fortemente associado com o potencial hipertrófico das fibras musculares (ARTILHEIRO et al., 2012; BUCKINGHAM; MONTARRAS, 2008; FOSCHINI;

RAMALHO; BICAS, 2004; MALTIN et al., 2001; REHFELDT et al., 2000; WAGERS; CONBOY, 2005).

Dessa forma, o aumento da massa muscular e, conseqüentemente, o aumento da porcentagem de carne magra na carcaça é uma combinação entre o número de fibras formadas antes do nascimento e o grau de hipertrofia muscular pós-natal. Trabalhos já confirmaram a correlação positiva da massa muscular ou porcentagem de carne magra com o número e tamanho das fibras musculares (HENCKEL et al., 1997; LARZUL et al., 1997; OKSBJERG; GONDRET; VESTEGAARD, 2004; REHFELDT et al., 2000). Larzul et al. (1997) trabalhando com uma população de suínos *Large White* encontraram correlações genéticas e fenotípicas positivas entre taxa de crescimento, porcentagem de carne magra na carcaça e AOL com o tamanho da secção transversal das fibras musculares no músculo *Longissimus*, bem como correlação fenotípica negativa desta mesma característica com a EGS.

Bianchini et al. (2008) trabalhando com mais de uma raça bovina – Simental, Nelore e Simbrasil –, encontraram maiores valores de AOL em animais com maior taxa de desenvolvimento muscular, sendo que esses animais apresentaram carcaças com maiores pesos de contrafilé, filé mignon e lagarto. Lopes et al. (2012), encontraram associação positiva da AOL com taxa de crescimento e maior grau de musculosidade em bovinos, além de correlações positivas desta característica com o comprimento corporal e o peso de carcaça quente, e com o rendimento dos cortes contrafilé e picanha.

2.2 Transcriptômica

O genoma é a sequência completa do DNA de um organismo, sendo a base para definição do proteoma, uma lista de regiões codificadoras que resultam nas proteínas. A transcrição dessas regiões codificadoras produz o transcriptoma, que é o conjunto completo de transcritos de uma célula, e sua quantidade, em uma etapa específica do desenvolvimento ou condição fisiológica do indivíduo (WANG; GERSTEIN; SNYDER, 2009).

O transcriptoma de um organismo é constituído por moléculas de RNA mensageiro (mRNA), RNA transportador (tRNA), RNA ribossomal (rRNA) e RNA não codificante (ncRNA). O mRNA é a molécula intermediária entre a conversão de sequências de DNA em proteínas funcionais. Em experimentos de expressão gênica

os níveis de diferentes células de mRNA são mensurados para obtenção de informações sobre a atividade biológica de uma célula ou tecido. Estudos que abordam o transcriptoma fornecem uma visão global da variação natural da força de trabalho do RNA em diferentes células e tecidos (WICKRAMASINGHE et al., 2014).

Várias tecnologias foram desenvolvidas para estudar e quantificar o transcriptoma, incluindo técnicas de hibridização e métodos baseados em sequências específicas, como os *microarrays* e técnicas baseadas no sequenciamento *Sanger* – CAGE (*Cap Analysis of Gene Expression*) e SAGE (*Serial Analysis of Gene Expression*) (DEVONSHIRE et al., 2013; WANG; GERSTEIN; SNYDER, 2009).

O uso dos *microarrays* de DNA permite estudar a expressão de genes, mapear no genoma os locais de ligação de proteínas que interagem com o DNA e examinar outras interações de longo alcance do DNA (WILHELM; LANDRY, 2009). Entretanto, este método possui algumas limitações, como o conhecimento prévio da sequência do genoma a ser analisada, altos níveis de ruídos de fundo devido a hibridização cruzada, além de ser difícil comparar os níveis de expressão entre diferentes experimentos e exigir métodos de normalização dos dados específicos (DEVONSHIRE et al., 2013; WANG; GERSTEIN; SNYDER, 2009).

A análise de expressão gênica global por meio da técnica de *RNA Sequencing* (RNA-Seq) começou a ser utilizada em 2004 com o advento das “tecnologias de nova geração” e tem revolucionado as análises do transcriptoma. Quando comparada a técnica tradicional de *microarray*, as principais vantagens do RNA-Seq são maior gama de cobertura dinâmica, quantificação precisa de transcritos e cobertura abrangente de todas as sequências expressas em um dado tecido. Porém alguns desafios devem ser considerados, como computadores com grande capacidade de armazenamento de dados, desenvolvimento de técnicas de normalização de dados e métodos estatísticos específicos para essa análise (WICKRAMASINGHE et al., 2014).

A abordagem de sequenciamento por meio do RNA-Seq produz milhões de leituras de sequências curtas de DNA complementar (cDNA) que são mapeadas contra um genoma/transcriptoma de referência para obter um mapa transcricional na escala genômica, que consiste na estrutura da transcrição e nível de expressão de cada gene. Por meio desta técnica é possível saber a localização exata das fronteiras de transcrição; como dois éxons são conectados; tal como, variações de sequência nas regiões transcritas (SNPs – *single nucleotide polymorphism*), e encontrar

isoformas de *splice* (CÁNOVAS et al., 2010; CIRULLI et al., 2010; CLOONAN et al., 2008; LISTER et al., 2008; MORTAZAVI, et al., 2008).

A primeira aplicação de RNA-Seq em bovinos foi conduzida por Medrano, Rincon e Islas-Trejo (2010) em uma análise comparativa do transcriptoma de células somáticas e tecido mamário em bovinos da raça Holandesa, demonstrando a robustez desta tecnologia para análise de expressão gênica global em tecidos animais.

Desde então, esta técnica vem sendo aplicada com sucesso na bovinocultura de corte para conduzir análises de expressão gênica em diferentes tecidos, descoberta de novos SNPs e genes diferencialmente expressos em raças ou populações distintas (BALDWIN VI et al. 2012; CESAR et al., 2015, 2016; DINIZ et al., 2016; DJARI et al. 2013; HE; LIU, 2013; TIZIOTO et al., 2015).

Cesar et al. (2015) empregaram a técnica de RNA-Seq para estudar o transcriptoma do músculo *Longissimus dorsi* de animais Nelore associado à quantidade de gordura intramuscular. Os autores separaram os animais em grupos extremos para a quantidade de gordura intramuscular, avaliando os genes diferencialmente expressos, vias metabólicas e processos biológicos relacionados a estes genes. Este mesmo grupo de pesquisa (CESAR et al., 2016), utilizou o RNA-Seq para estudar a regulação da expressão gênica associada ao conteúdo de ácidos graxos no músculo esquelético de bovinos da raça Nelore.

2.3 Redes de co-expressão gênica

Com o advento das tecnologias de nova geração e das ciências “ômicas” – transcriptômica, proteômica, metabolômica, etc. – conjuntos de dados muito grandes têm sido gerados. Novas abordagens têm sido criadas para analisar esses conjuntos de dados multivariados, associando-os a características de interesse. Neste aspecto, a análise de redes de correlação, um método oriundo da biologia de sistemas, têm sido amplamente utilizada para analisar grandes conjuntos de dados (AOKI; OGATA; SHIBATA, 2007; DILEO et al., 2011; LANGFELDER; HORVATH; 2008).

Uma rede de co-expressão gênica ilustra a correlação entre os genes, de maneira a representar a complexidade de uma rede de transcrição celular. O termo “co-expressão” se refere a semelhança de padrões de expressão dos genes em uma variedade de condições experimentais (AOKI; OGATA; SHIBATA, 2007). Esta análise pode ser focada na identificação de propriedades associadas a genes-chave em vias

ou processos biológicos, ou pode ser aplicada de maneira não específica, onde as próprias redes são o foco principal de interesse (DILEO et al., 2011).

A construção de uma rede de co-expressão gênica é conceitualmente direta, os nós representam os genes e, os nós são conectados se os genes correspondentes são significativamente co-expressos nas amostras. Resumidamente, cada rede de co-expressão corresponde a uma matriz de adjacência (A), que codifica a força de conexão entre cada par de genes. Na definição da matriz A podem ser utilizadas diferentes funções, com parâmetros estatísticos ou biológicos. A matriz A resultante é então, usada para mensurar a dissimilaridade (distância) entre os nós. Esta medida de dissimilaridade é empregada na clusterização, para definição dos módulos (*clusters* de nós). Por fim, os módulos e seus genes altamente conectados podem ser relacionados com informações externas do gene ou da amostra (ZHANG; HORVATH, 2005).

A identificação de estruturas modulares é o objetivo principal da análise de redes de co-expressão, em vista que módulos representam conjuntos de genes que têm funções que derivam de suas interações (AOKI; OGATA; SHIBATA, 2007). Sintetizar uma rede com um número limitado de módulos pode reduzir a complexidade de um conjunto de dados de até milhares de genes para um número muito menor de módulos, que podem ser analisados com maior poder estatístico (DILEO et al., 2011).

O *WGCNA* (*Weighted Correlation Network Analysis*), um pacote do *software* R, contém um conjunto de funções baseadas em análise de correlação de redes, que descreve e permite a visualização de redes de grandes conjuntos de dados, sejam eles estimativas de expressão de genes, concentrações de metabólitos ou outros dados fenotípicos. As funções deste pacote podem ser divididas em construção de redes; detecção de módulos; seleção de módulos e genes; cálculos de propriedades topológicas; simulação de dados; visualização; e, interação com pacotes externos. Dessa forma, o *WGCNA* pode ser utilizado para explorar a estrutura de módulos dentro de uma rede de co-expressão, mensurar a relação entre genes e módulos (*module membership*), explorar a relação entre os módulos, ou mesmo, para ranquear genes ou módulos em relação aos tratamentos estudados (LANGFELDER; HORVATH, 2008).

Vários estudos utilizaram a análise de redes de co-expressão gênica, por meio do *WGCNA*, para avaliar características complexas em diversas espécies, como camundongos (FULLER et al., 2007), seres humanos (HEILAND et al., 2016; SARIS

et al., 2009), suínos (PONSUKSILI et al., 2013, 2015) e bovinos (ALEXANDRE et al., 2015).

Ponsuksili et al. (2013) utilizaram a análise de *WGCNA* para identificar módulos de co-expressão de genes correlacionados com características fenotípicas de qualidade de carne e de carcaça de suínos, como área de olho de lombo, espessura de gordura subcutânea, quantidade de gordura intramuscular, maciez, pH, cor, dentre outras. Por meio deste estudo, os autores identificaram genes e vias metabólicas envolvidos no processo de transformação do músculo em carne que podem servir para proporcionar uma visão mais sistêmica de como funciona esse complexo processo.

Alexandre et al. (2015), trabalhando com amostras de fígado de uma população de bovinos Nelore, empregou o *WGCNA* para encontrar genes regulatórios associados a eficiência alimentar. Os autores identificaram 34 módulos de genes co-expressos associados aos tratamentos de consumo alimentar residual e consumo e ganho residual, e, por meio do enriquecimento funcional dos quatro módulos mais significativos para essas características, puderam fazer uma investigação mais profunda dos genes, processos e vias metabólicas que afetam a eficiência alimentar dos animais.

3 OBJETIVOS

Estudar o transcriptoma do músculo *Longissimus dorsi* de bovinos da raça Nelore associado as características de área de olho de lombo (AOL) e espessura de gordura subcutânea (EGS), visando identificar genes diferencialmente expressos (GDE), conjuntos de genes co-expressos, vias metabólicas e processos biológicos que regulam essas características.

Os objetivos específicos são:

- i. Identificar genes diferencialmente expressos para animais com valores genômicos estimados (GEBV) extremos para AOL;
- ii. Identificar genes diferencialmente expressos para animais com GEBVs extremos para EGS;
- iii. Fazer o enriquecimento funcional dos GDE encontrados para ambas características, AOL e EGS;
- iv. Analisar redes de co-expressão gênica por meio do pacote *WGCNA* e associações módulo-tratamento;
- v. Fazer o enriquecimento funcional dos módulos de genes encontrados na análise de redes de co-expressão gênica.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A criação e manejo dos animais foram feitos segundo as orientações do Comitê de Ética no Uso de Animais da Embrapa (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária), aprovado pelo presidente, Dr. Rui Machado.

4.1 Animais e coleta de fenótipo

Foram utilizados dados de 385 bovinos Nelore castrados provenientes de três safras (2009, 2010 e 2011) da Embrapa Pecuária Sudeste.

Para dar origem a esse rebanho, os touros foram selecionados baseando-se nas informações contidas no Sumário Nacional de Touros da Raça Nelore editado pela Associação de Criadores de Zebu (ABCZ) e Centro Nacional de Pesquisa de Gado de Corte, sob a coordenação do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Foram selecionados 34 touros ativos da população com genealogias representativas das principais linhagens da raça Nelore, não aparentados ou com baixo coeficiente de parentesco.

Após serem castrados, os animais foram recriados em sistema de confinamento (sob as mesmas condições de nutrição e manejo) e, foram abatidos com idade média de 25 meses (TIZIOTO et al., 2012). O abate dos animais foi realizado em frigorífico comercial localizado na cidade de Bariri-SP, sob fiscalização do Serviço de Inspeção Federal (SIF) e dentro das normas estabelecidas pelo MAPA. Imediatamente após o abate foram coletados cerca de 5 g do músculo *Longissimus dorsi* (LD) entre a 12ª e a 13ª costelas da meia carcaça direita, armazenados em nitrogênio líquido para posterior análise de expressão gênica. Após 24 horas do abate, amostras do músculo LD entre a 10ª e 13ª costelas da meia carcaça esquerda foram obtidas ainda com osso e transportadas para o laboratório de carnes da Embrapa Pecuária Sudeste. No laboratório foram mensuradas a área de olho de lombo (AOL) com auxílio de um *grid*, e a espessura de gordura subcutânea (EGS) com utilização de régua graduada, entre a 12ª e 13ª costelas.

Os valores genômicos estimados (GEBV) dos animais foram calculados utilizando informações de marcadores SNPs, obtidos por meio do *BovineHD 770 k BeadChip* (*Infinium BeadChip, Illumina, CA, USA*), maiores detalhes podem ser encontrados em Cesar et al. (2014). Para obtenção dos GEBVs foi utilizado o

programa GenSel (FERNANDO; GARRICK, 2009), com metodologia Bayesiana. Para AOL, os 385 animais entraram no cálculo desta estimativa, já para EGS foram utilizados 384 animais. Os valores da variância genética e residual *a priori* foram obtidos a partir da análise Bayes C em que a variância genética e residual *a priori* foi igual a 1 (KIZILKAYA et al., 2010). Com a utilização dos valores *a priori* previamente estimados, uma nova análise Bayes C foi realizada para obtenção dos GEBVs para cada animal. Com a obtenção desta estimativa, doze animais foram selecionados para análise de expressão gênica baseando-se nos valores GEBVs extremos (alto e baixo) para cada uma das características de interesse (abaixo). Por fim, foi aplicado o teste t de *Student* para verificar a diferença entre os valores médios de AOL e EGS dentro dos grupos extremos.

- Área de olho de lombo
 - ✓ 6 animais com valores altos GEBV (A_AOL);
 - ✓ 6 animais com valores baixos GEBV (B_AOL).
- Espessura de gordura subcutânea
 - ✓ 6 animais com valores altos GEBV (A_EGS);
 - ✓ 6 animais com valores baixos GEBV (B_EGS).

4.2 Extração do RNA, análise de qualidade, preparação das bibliotecas e sequenciamento

O RNA total foi extraído a partir de 100 mg do músculo LD com o uso do reagente TRIzol (Life Technologies, Carlsbad, CA, USA), seguindo as instruções do fabricante. Ao final do processo de extração, a integridade do RNA (*RNA integrity number* – RIN) foi verificada através de análise pelo *Bioanalyzer 2100* (Agilent, Santa Clara, CA, USA). As amostras apresentaram, em média, RIN = 7,75. Para preparação das bibliotecas foram utilizados 2µg de RNA de cada amostra, de acordo com o protocolo descrito no *TruSeq RNA Sample Preparation kit v2 guide* (Illumina, San Diego, CA, USA). As bibliotecas foram quantificadas por meio de PCR quantitativo, com auxílio do *KAPA Library Quantification kit* (KAPA Biosystems, Foster City, CA, USA) e, a média de tamanho das bibliotecas foi estimado com o uso do *Bioanalyzer 2100* (Agilent, Santa Clara, CA, USA). Após a quantificação, as amostras foram diluídas e agrupadas em *pools*. As *lanes* da *flowcell* de sequenciamento foram clusterizadas com a utilização do *TruSeq PE Cluster kit v3-cBot-HS* (Illumina, San

Diego, CA, USA), e sequenciadas no equipamento *HiSeq2500 ultra-high-throughput sequencing system* (Illumina, San Diego, CA, USA) com o uso do *TruSeq SBS kit v3-HS* (200 ciclos), de acordo com as instruções do fabricante. Todas as análises de sequenciamento foram feitas no Laboratório Multiusuários Centralizado de Genômica Funcional aplicada à Agropecuária e Agroenergia, localizado na ESALQ/USP, em Piracicaba, SP.

4.3 Controle de qualidade e alinhamento das reads

Em um primeiro passo de filtragem, foram removidas sequências de adaptadores utilizadas na confecção das bibliotecas de cDNA e *reads* de baixa complexidade, com o uso do *software SeqClean* (<https://sourceforge.net/projects/seqclean/files/>). O *software FastQC* (<http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>) foi utilizado para a avaliação da qualidade das *reads*. O alinhamento de cada amostra contra o genoma de referência *Bos taurus UMD3.1* (http://www.ensembl.org/Bos_taurus/Info/Index/), foi feito com o uso do *software Tophat v. 2.1.0* (KIM et al., 2013). As contagens das *reads* (abundância do mRNA) para todos os genes anotados foram calculadas usando o *software HTSeq v. 0.6.1* (<http://www-huber.embl.de/HTSeq>) (ANDERS; PYL; HUBER, 2015). Somente sequências de *reads* que alinharam unicamente com cromossomos conhecidos foram utilizadas neste estudo.

4.4 Identificação e anotação funcional dos genes diferencialmente expressos

Os genes diferencialmente expressos (GDE) foram identificados com o uso do *software DESeq2* do R (LOVE; HUBER; ANDERS, 2014). Previamente às análises estatísticas, o arquivo de contagem das *reads* foi filtrado, conforme os trabalhos de Cesar et al. (2015; 2016): i) genes com contagem igual a zero foram removidos (não expressos); ii) genes com menos de uma leitura por amostra, em média, foram removidos (nível de expressão muito baixo); iii) genes que não apareceram em pelo menos três amostras foram removidos (raramente expressos). Após a filtragem, 18.468 genes referentes a AOL e 18.411 referentes a EGS, foram analisados para expressão diferencial por meio da função “*nbinomWaldTest*” do *software DESeq2* que assume o nível de expressão do gene como uma distribuição binomial negativa.

Gráficos exploratórios foram gerados para checar a dispersão das estimativas. A metodologia de Benjamini e Hochberg (1995) foi utilizada para controlar a taxa de falsos positivos (*false discovery rate* – FDR) em 10%.

A anotação dos genes que apresentaram expressão diferencial foi feita com o auxílio da ferramenta *online BioMart* do *Ensembl*, disponível em <http://www.ensembl.org/biomart>. Os genes que não foram identificados por meio dessa ferramenta, foram anotados consultando-se a base de dados do *NCBI* (*National Center for Biotechnology Information* – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) e do *Panther* (<http://www.pantherdb.org>).

4.5 Análise de enriquecimento funcional

A análise de enriquecimento funcional dos genes diferencialmente expressos ($FDR < 0,10$) em termos do *Gene Ontology* (GO) – componente celular (CC), função molecular (FM) e processos biológicos (PB) – e vias *KEGG* (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) foi efetuada com o auxílio da ferramenta *online* DAVID (*Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery*) v. 6.7 (HUANG; SHERMAN; LEMPICKI, 2009).

Adicionalmente, foi realizada uma nova análise de GO com o intuito de identificar processos biológicos (PB) relacionados aos GDE, utilizando-se o *BiNGO* v. 3.0.3 (*Biological Networks Gene Ontology*) (MAERE; HEYMANS; KUIPER, 2005), um aplicativo do *Cytoscape* v. 3.4.0 (SHANNON et al., 2003). O *BiNGO* é uma ferramenta de uso livre, que determina os termos do GO que são super-representados em um conjunto de genes utilizando como teste estatístico o “Hypergenometric test”. Os PB que apresentaram $FDR < 0,05$ (BENJAMINI; HOCHBERG, 1995) foram considerados significativos. Posteriormente, o *REVIGO* (*Reduce + Visualise Gene Ontology*) (SUPEK et al., 2011), um algoritmo que resume longas listas de termos do GO, encontrando um subconjunto representativo destes termos por meio de um algoritmo de agrupamento simples que se baseia em medidas de similaridade semântica, foi usado para remover os termos do GO redundantes.

4.6 Análise de redes de co-expressão gênica

A análise de redes de co-expressão gênica foi executada utilizando o pacote *WGCNA* (*Weighted Correlation Network Analysis*) do R, com a função “*blockwiseModules*” que se permite trabalhar com a construção de redes e detecção de módulos em grandes conjuntos de dados (LANGFELDER; HORVATH, 2008; ZHANG; HORVATH, 2005). Nesta análise foram utilizados dados de RNA-Seq de 43 animais, com suas contagens normalizadas por transcritos por milhão (TPM – *Transcripts per Million*). Para escolha destes 43 animais, foram ranqueados 24 animais com valores genômicos estimados (GEBV) extremos – 12 animais do grupo alto GEBV e 12 animais do grupo baixo GEBV – para AOL e mais 24 para EGS, totalizando 48 animais. Destes, foram verificados os animais que coincidiam entre AOL e EGS (em duplicidade), sendo mantido apenas um animal.

Para análise de redes de co-expressão gênica, primeiramente, é construída uma matriz de correlação de Pearson que mensura a similaridade entre os perfis de expressão gênica de todas as amostras. Esta matriz de similaridade é então transformada em uma matriz de adjacência (A) que é elevada a um expoente β (*soft threshold*) baseado no critério de topologia de escala livre. O β utilizado foi igual a 6 e a topologia de escala livre teve um $R^2 = 0,80$. A matriz topológica de sobreposição (TOM), foi utilizada para definição dos módulos baseados na dissimilaridade ($1-TOM$), que, segundo Zhang e Horvath (2005) leva a módulos mais distintos entre si. Os módulos (conjuntos de genes com alta sobreposição topológica) foram formados baseados em um critério de agrupamento hierárquico, contendo pelo menos 5 genes (tamanho mínimo do módulo = 5). Módulos altamente correlacionados entre si, foram agrupados baseado na dissimilaridade de seus *eigengenes*, definidos como o primeiro componente principal de cada módulo e, considerados uma representação do perfil de expressão gênica dentro do módulo (LANGFELDER; HORVATH, 2008; ZHANG; HORVATH, 2005). Para o agrupamento dos módulos foi usado um limiar de 0,25, correspondendo a 0,75 de correlação. Por fim, a cada módulo de genes formado foi atribuída uma cor. Genes que não foram atribuídos a nenhum módulo foram agrupados no módulo Cinza.

Associações módulo-tratamento foram estimadas utilizando a correlação entre o Módulo *Eigengene* (ME) e as características (AOL e EGS), permitindo a fácil identificação de módulos altamente correlacionados com o fenótipo. Módulos que

apresentaram valor de $P < 0,10$, para pelo menos uma característica foram selecionados. Os genes dos módulos selecionados foram utilizados na análise de enriquecimento funcional quando seus valores de filiação ao módulo (*Module Membership* – MM) foram superiores a 0,7. A filiação ao módulo mensura o quão expresso um gene é em relação aos outros genes dentro do módulo e, é altamente relacionado à conectividade intramodular. Ou seja, os genes com altos valores de MM tendem a ser altamente conectados dentro do módulo e, podem ser considerados *hub genes* desses módulos (FULLER et al., 2007; ZHANG; HORVATH, 2005).

A análise de enriquecimento funcional foi realizada conforme previamente descrito no item 4.5.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Área de Olho de Lombo (AOL)

Na Tabela 1 são apresentados a identificação dos animais, valores de AOL em cm², valores genômicos estimados, número de leituras (*reads*) brutas, número de leituras após limpeza, número e porcentagem de leituras (*paired-end reads*) mapeadas contra o genoma de referência *Bos taurus* UMD3.1, para os seis animais de cada grupo, alto GEBV AOL (A_AOL) e baixo GEBV AOL (B_AOL). Em média 75,47% das leituras foram mapeadas contra o genoma de referência, com uma profundidade de sequenciamento de aproximadamente 40X de cobertura (CESAR et al., 2015).

A escolha de seis animais por tratamento está de acordo com Burden, Qureshi e Wilson (2014) e Schurch et al. (2016), que dizem ser necessárias pelo menos seis replicatas biológicas por condição em experimentos de RNA-Seq que visam encontrar genes diferencialmente expressos. Corroborando, Ching, Huang e Garmire (2014) demonstraram que é possível ter um alto poder de estimação estatística mesmo em experimentos onde o número de amostras é pequeno (menos que 5 replicatas por condição).

A utilização do GEBV para seleção dos animais dentro dos grupos extremos está de acordo com Meuwissen et al. (2001) e Sosnicki e Newman (2010), que enfatizaram a importância da escolha de valores genômicos estimados como veículo para incorporação de informação molecular em programas de seleção. E, a correlação entre o GEBV e os valores fenotípicos da AOL foi alta ($r = 0,93$). Em relação aos valores fenotípicos, o teste t demonstrou que houve diferença estatística entre os valores médios dos grupos A_AOL e B_AOL ($P = 8,76 \times 10^{-6}$), e, que os animais selecionados para AOL não eram extremos para EGS.

A estimativa de herdabilidade foi previamente calculada por Tizioto et al. (2013) trabalhando com essa mesma população de bovinos Nelore ($h^2 = 0,22$). O valor de h^2 para AOL foi similar aos valores encontrados por Yokoo et al. (2008), Cucco (2010) e Bonin et al. (2015), $h^2 = 0,26-0,38$, que também utilizaram animais Nelore em seus estudos.

Tabela 1 – Identificação dos animais, valores fenotípicos, valores genômicos estimados (GEBV), número de leituras (*reads*) brutas, número de leituras após limpeza, número e porcentagem de leituras mapeadas para área de olho de lombo (AOL), nos grupos alto e baixo

Animal ¹	AOL (cm ²)	GEBV	<i>Reads</i> brutas ²	<i>Reads</i> ³	<i>Reads</i> mapeadas ⁴	% ⁵
A_AOL ¹	72,00	4,71	9,75	7,66	6,68	87,19
A_AOL ²	79,75	3,47	17,10	15,17	11,42	75,30
A_AOL ³	66,75	3,26	25,92	21,33	12,83	60,15
A_AOL ⁴	66,20	3,22	21,97	16,22	10,13	62,47
A_AOL ⁵	73,25	3,22	11,81	6,91	5,49	79,52
A_AOL ⁶	73,25	2,92	25,60	15,97	12,77	79,96
B_AOL ¹	51,25	-2,79	19,93	11,70	9,59	81,98
B_AOL ²	52,00	-2,92	12,47	7,15	5,38	75,30
B_AOL ³	42,50	-3,45	13,29	7,71	6,20	80,43
B_AOL ⁴	48,50	-3,54	17,83	10,78	8,13	75,40
B_AOL ⁵	50,75	-3,88	18,21	13,71	9,35	68,24
B_AOL ⁶	52,50	-3,95	11,31	6,61	5,26	79,59
Média Alto	71,87	3,47	18,69	13,88	9,89	74,10
Média Baixo	49,58	-3,42	15,51	9,61	7,32	76,84

¹A_AOL: alto GEBV para área de olho de lombo, B_AOL: baixo GEBV para área de olho de lombo;

²milhões de leituras (*reads*) brutas; ³milhões de leituras após limpeza; ⁴milhões de leituras mapeadas contra o genoma bovino de referência; ⁵porcentagem de leituras (*paired-end reads*) mapeadas.

5.1.1 Genes diferencialmente expressos para AOL

A Figura 1 representa o gráfico das estimativas de dispersão individual do nível de expressão dos genes obtidas considerando a informação de cada gene separadamente, e a linha de tendência demonstra a dependência das dispersões em relação à média.

O *DESeq2* assume um modelo de distribuição binomial negativa. Este teste estatístico se tornou amplamente utilizado para analisar dados de RNA-Seq pois permite mais flexibilidade na atribuição de variações entre amostras (CHING; HUANG; GARMIRE, 2014). O *software* utiliza um teste chamado “*nbinomWaldTest*” para expressão diferencial, que retorna os valores de P ajustados de acordo com a metodologia de Benjamini e Hochberg (1995) para controlar a taxa de falsos positivos (FDR) em 10%. Foram encontrados 101 genes diferencialmente expressos entre os grupos baixo e alto GEBV para AOL (Figura 2). Desses, 72 genes apresentaram-se *down-regulated* e 29 *up-regulated* no grupo baixo. A identificação dos genes *down* e *up-regulated*, nomes dos genes, médias das contagens normalizadas, valores de Log2foldChange, valores de P e P ajustado estão ilustrados nas Tabelas 2 e 3.

Figura 1 – Gráfico das estimativas de dispersão do nível de expressão gênica para animais selecionados para a característica área de olho de lombo

Os pontos pretos representam as estimativas dos valores empíricos de cada gene; a linha vermelha representa a linha de tendência; os pontos azuis representam as estimativas dos genes regredidas através da linha de tendência utilizadas *a posteriori* no teste de hipótese; e, os círculos azuis que estão acima da “nuvem” de pontos são genes rotulados com valores extremos de dispersão, que não serão utilizados no teste de hipótese. Fonte: própria autoria.

Figura 2 – *Volcano plot* do $\log_2\text{FoldChange}$ versus $-\log_{10}$ do valor de P, dos grupos alto e baixo baseados nos valores genômicos estimados (GEBV) para área de olho de lombo de bovinos Nelore

Os pontos vermelhos representam os genes *down-regulated* e os pontos azuis os genes *up-regulated* no grupo baixo (FDR < 0,10). Fonte: própria autoria.

Tabela 2 – Genes *down-regulated* no grupo baixo para área de olho de lombo (AOL), baseado no valor genômico estimado (GEBV), com FDR<0,10

(continua)

Ensembl Gene ID ¹	Gene ²	Média ³	Log2FC ⁴	P ⁵	P-ajust ⁶
ENSBTAG00000005412	<i>NEDD4L</i>	1.025,03	-0,65	2,29x10 ⁻⁹	2,67x10 ⁻⁵
ENSBTAG00000005090	<i>TMEM2</i>	1.202,36	-0,56	4,27x10 ⁻⁷	1,66x10 ⁻³
ENSBTAG000000016194	<i>FBXO32</i>	2.133,90	-0,75	3,05x10 ⁻⁶	7,11x10 ⁻³
ENSBTAG000000004368	<i>NFATC3</i>	996,43	-0,60	5,68x10 ⁻⁶	1,10x10 ⁻²
ENSBTAG000000019806	<i>YPEL2</i>	246,72	-0,49	1,89x10 ⁻⁵	2,75x10 ⁻²
ENSBTAG000000000088	<i>ALCAM</i>	157,46	-0,78	3,54x10 ⁻⁵	3,27x10 ⁻²
ENSBTAG000000003581	<i>SETD7</i>	1.572,44	-0,64	4,51x10 ⁻⁵	3,27x10 ⁻²
ENSBTAG000000003798	<i>AMFR</i>	1.876,10	-0,42	4,09x10 ⁻⁵	3,27x10 ⁻²
ENSBTAG000000015614	<i>LNK2</i>	287,66	-0,60	2,77x10 ⁻⁵	3,27x10 ⁻²
ENSBTAG000000017994	<i>MAX</i>	777,04	-0,52	4,59x10 ⁻⁵	3,27x10 ⁻²
ENSBTAG000000019516	<i>COMT</i>	111,28	-0,54	5,05x10 ⁻⁵	3,27x10 ⁻²
ENSBTAG000000047896	<i>COMT</i>	84,87	-0,64	4,22x10 ⁻⁵	3,27x10 ⁻²
ENSBTAG000000020296	<i>UBR3</i>	8.804,51	-0,50	5,78x10 ⁻⁵	3,54x10 ⁻²
ENSBTAG000000014667	<i>PAIP2B</i>	308,09	-0,64	6,87x10 ⁻⁵	3,64x10 ⁻²
ENSBTAG000000016504	<i>AGAP1</i>	268,77	-0,50	6,79x10 ⁻⁵	3,64x10 ⁻²
ENSBTAG000000016563	<i>GOLGA4</i>	6.423,38	-0,55	8,06x10 ⁻⁵	4,09x10 ⁻²
ENSBTAG000000006027	<i>USP34</i>	2.469,57	-0,46	8,64x10 ⁻⁵	4,19x10 ⁻²
ENSBTAG000000020262	<i>PSME4</i>	3.162,61	-0,46	9,75x10 ⁻⁵	4,37x10 ⁻²
ENSBTAG000000000081	<i>COL4A3BP</i>	457,15	-0,43	1,19x10 ⁻⁴	4,93x10 ⁻²
ENSBTAG000000009151	<i>PYGO1</i>	382,41	-0,55	1,26x10 ⁻⁴	4,93x10 ⁻²
ENSBTAG000000009770	<i>GPD2</i>	435,8	-0,57	1,27x10 ⁻⁴	4,93x10 ⁻²
ENSBTAG000000012032	<i>PDE4A</i>	1.496,41	-0,44	1,25x10 ⁻⁴	4,93x10 ⁻²
ENSBTAG000000005355	<i>BAG2</i>	1.149,58	-0,56	1,33x10 ⁻⁴	4,98x10 ⁻²
ENSBTAG000000012321	<i>ZFAND6</i>	704,88	-0,48	1,71x10 ⁻⁴	5,79x10 ⁻²
ENSBTAG000000021512	<i>ZBTB7B</i>	922,89	-0,50	1,66x10 ⁻⁴	5,79x10 ⁻²
ENSBTAG000000001356	<i>USP38</i>	1.276,49	-0,43	1,81x10 ⁻⁴	5,87x10 ⁻²
ENSBTAG000000002402	<i>IGF2R</i>	1.855,02	-0,48	1,98x10 ⁻⁴	6,09x10 ⁻²
ENSBTAG000000009210	<i>ZBTB44</i>	549,18	-0,50	2,00x10 ⁻⁴	6,09x10 ⁻²
ENSBTAG000000019847	<i>CPEB2</i>	244,33	-0,51	2,07x10 ⁻⁴	6,09x10 ⁻²
ENSBTAG000000007696	<i>TRAPPC8</i>	564,69	-0,38	2,25x10 ⁻⁴	6,38x10 ⁻²
ENSBTAG000000015303	<i>MPP6</i>	202,27	-0,61	2,51x10 ⁻⁴	6,73x10 ⁻²
ENSBTAG000000038920	<i>VPS13C</i>	713,72	-0,57	2,53x10 ⁻⁴	6,73x10 ⁻²
ENSBTAG000000000223	<i>PPM1B</i>	1.816,18	-0,38	3,67x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG000000000291	<i>DHTKD1</i>	734,95	-0,46	3,68x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG000000006531	<i>DIP2C</i>	1.110,76	-0,40	3,64x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG000000010356	<i>RAB12</i>	2.440,05	-0,5	3,32x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG000000013858	<i>C16orf72</i>	523,24	-0,38	3,56x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG000000015450	<i>CPEB3</i>	1.007,55	-0,49	2,92x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG000000016297	<i>CCNYL1</i>	264,6	-0,52	2,96x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG000000016612	<i>NEK9</i>	997,78	-0,33	3,57x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG000000018596	<i>PTPN21</i>	2.396,46	-0,52	3,59x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG000000019725	<i>UBE4A</i>	1.259,24	-0,44	2,85x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²

Tabela 2 – Genes *down-regulated* no grupo baixo para área de olho de lombo (AOL), baseado no valor genômico estimado (GEBV), com FDR<0,10

(conclusão)					
Ensembl Gene ID ¹	Gene ²	Média ³	Log2FC ⁴	P ⁵	P-ajust ⁶
ENSBTAG000000032477	<i>HECTD1</i>	4.873,99	-0,40	3,54x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG000000015786	<i>LRRC39</i>	3.027,41	-0,46	3,76x10 ⁻⁴	7,30x10 ⁻²
ENSBTAG000000003718	<i>HACL1</i>	1.054,95	-0,62	4,00x10 ⁻⁴	7,37x10 ⁻²
ENSBTAG000000005795	<i>DHX32</i>	549,92	-0,40	4,04x10 ⁻⁴	7,37x10 ⁻²
ENSBTAG000000019857	<i>OTUD4</i>	994,45	-0,37	3,96x10 ⁻⁴	7,37x10 ⁻²
ENSBTAG000000035199	<i>MRPL33</i>	73,39	-0,67	3,97x10 ⁻⁴	7,37x10 ⁻²
ENSBTAG000000000878	<i>RB1CC1</i>	1.835,24	-0,32	4,26x10 ⁻⁴	7,47x10 ⁻²
ENSBTAG000000004966	<i>KIF1B</i>	2.231,33	-0,46	4,26x10 ⁻⁴	7,47x10 ⁻²
ENSBTAG000000014289	<i>ZFYVE9</i>	637,92	-0,39	4,37x10 ⁻⁴	7,47x10 ⁻²
ENSBTAG000000045604	<i>TTC9</i>	841,44	-0,50	4,42x10 ⁻⁴	7,47x10 ⁻²
ENSBTAG000000021963	<i>SLAIN2</i>	484,95	-0,41	4,50x10 ⁻⁴	7,49x10 ⁻²
ENSBTAG000000000656	<i>NFATC1</i>	402,86	-0,49	4,72x10 ⁻⁴	7,75x10 ⁻²
ENSBTAG000000013336	<i>EYA2</i>	29,69	-0,66	5,41x10 ⁻⁴	8,52x10 ⁻²
ENSBTAG000000013029	<i>ARNTL</i>	197,02	-0,51	5,59x10 ⁻⁴	8,69x10 ⁻²
ENSBTAG000000020757	<i>PCBP2</i>	4.239,86	-0,32	6,08x10 ⁻⁴	8,97x10 ⁻²
ENSBTAG000000020787	<i>PIK3R4</i>	1.060,68	-0,36	6,16x10 ⁻⁴	8,98x10 ⁻²
ENSBTAG000000003536	<i>MARCH6</i>	1.382,98	-0,39	6,72x10 ⁻⁴	9,22x10 ⁻²
ENSBTAG000000025443	<i>FNIP1</i>	584,26	-0,42	6,70x10 ⁻⁴	9,22x10 ⁻²
ENSBTAG000000013793	<i>NEDD4</i>	456,18	-0,54	6,96x10 ⁻⁴	9,32x10 ⁻²
ENSBTAG000000020308	<i>EIF4G2</i>	13.725,14	-0,37	6,93x10 ⁻⁴	9,32x10 ⁻²
ENSBTAG000000002615	<i>LONRF3</i>	148,3	-0,54	7,09x10 ⁻⁴	9,39x10 ⁻²
ENSBTAG000000005458	<i>TBC1D24</i>	170,02	-0,43	7,25x10 ⁻⁴	9,42x10 ⁻²
ENSBTAG000000015926	<i>ABLIM2</i>	763,62	-0,34	7,27x10 ⁻⁴	9,42x10 ⁻²
ENSBTAG000000007206	<i>STRIP2</i>	563,99	-0,42	7,66x10 ⁻⁴	9,46x10 ⁻²
ENSBTAG000000017492	<i>PCMTD1</i>	2.719,32	-0,37	7,71x10 ⁻⁴	9,46x10 ⁻²
ENSBTAG000000018272	<i>RERE</i>	1.775,96	-0,47	7,68x10 ⁻⁴	9,46x10 ⁻²
ENSBTAG000000011834	<i>CCDC47</i>	1.710,74	-0,33	7,91x10 ⁻⁴	9,61x10 ⁻²
ENSBTAG000000018517	<i>VLDLR</i>	2.238,29	-0,40	8,12x10 ⁻⁴	9,75x10 ⁻²
ENSBTAG000000006724	<i>PPP1R2</i>	1.405,03	-0,39	8,50x10 ⁻⁴	9,81x10 ⁻²
ENSBTAG000000032347	--	750,3	-0,43	8,41x10 ⁻⁴	9,81x10 ⁻²

¹Identificação do gene; ²Nome do gene; ³Média das contagens normalizadas, de todas as amostras de ambos os grupos (alto e baixo); ⁴Log2 fold Change do grupo alto para o baixo; ⁵Valor de P: significância estatística da diferença entre os grupos; ⁶Valor de P ajustado para múltiplos testes com a metodologia de Benjamini e Hochberg (1995) (FDR).

Tabela 3 – Genes *up-regulated* no grupo baixo para área de olho de lombo (AOL), baseado no valor genômico estimado (GEBV), com FDR<0,10

Ensembl Gene ID ¹	Gene ²	Média ³	Log2FC ⁴	P ⁵	P-ajust ⁶
ENSBTAG00000002742	<i>MSH2</i>	213,74	0,58	3,11x10 ⁻⁷	1,66x10 ⁻³
ENSBTAG00000015311	<i>PTPRR</i>	29,71	0,92	1,91x10 ⁻⁶	5,56x10 ⁻³
ENSBTAG00000011869	<i>CSRP3</i>	17.717,32	0,71	1,55x10 ⁻⁵	2,57x10 ⁻²
ENSBTAG00000003777	<i>TIE1</i>	409,89	0,46	5,03x10 ⁻⁵	3,27x10 ⁻²
ENSBTAG00000010663	<i>ADAM15</i>	674,1	0,46	4,08x10 ⁻⁵	3,27x10 ⁻²
ENSBTAG00000013761	<i>STMN1</i>	156,79	0,61	3,53x10 ⁻⁵	3,27x10 ⁻²
ENSBTAG00000006447	<i>ACSM3</i>	29,32	0,72	6,07x10 ⁻⁵	3,54x10 ⁻²
ENSBTAG00000012003	<i>PPIA</i>	298,36	0,56	8,98x10 ⁻⁵	4,19x10 ⁻²
ENSBTAG00000003895	<i>CYBA</i>	88,46	0,54	1,74x10 ⁻⁴	5,79x10 ⁻²
ENSBTAG000000037470	--	222,47	0,67	1,68x10 ⁻⁴	5,79x10 ⁻²
ENSBTAG000000026613	<i>MSTO1</i>	93,85	0,48	2,09x10 ⁻⁴	6,09x10 ⁻²
ENSBTAG00000003049	<i>MICALL2</i>	134,57	0,56	2,54x10 ⁻⁴	6,73x10 ⁻²
ENSBTAG00000002333	<i>HOPX</i>	44,2	0,62	3,68x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG00000018908	<i>GFOD2</i>	108,12	0,49	3,44x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG000000034182	--	50,28	0,65	3,40x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG000000039415	<i>CHMP4A</i>	156,4	0,49	3,44x10 ⁻⁴	7,28x10 ⁻²
ENSBTAG00000013530	<i>DDAH2</i>	271,95	0,47	4,35x10 ⁻⁴	7,47x10 ⁻²
ENSBTAG00000015522	<i>MRPS31</i>	262,87	0,37	5,17x10 ⁻⁴	8,37x10 ⁻²
ENSBTAG00000004215	<i>RARRES2</i>	381,65	0,59	5,29x10 ⁻⁴	8,45x10 ⁻²
ENSBTAG00000003014	<i>TRPV2</i>	57,84	0,58	5,93x10 ⁻⁴	8,88x10 ⁻²
ENSBTAG00000011241	<i>HPDL</i>	25,65	0,65	5,94x10 ⁻⁴	8,88x10 ⁻²
ENSBTAG000000023289	<i>SLC26A10</i>	133,2	0,59	5,94x10 ⁻⁴	8,88x10 ⁻²
ENSBTAG000000030257	<i>SH3BP1</i>	30,47	0,62	6,33x10 ⁻⁴	9,10x10 ⁻²
ENSBTAG000000002394	<i>TMEM44</i>	89,72	0,6	6,67x10 ⁻⁴	9,22x10 ⁻²
ENSBTAG000000039571	<i>PROSER2</i>	38,25	0,63	6,71x10 ⁻⁴	9,22x10 ⁻²
ENSBTAG00000013479	<i>SLC9A3R2</i>	870,8	0,46	7,59x10 ⁻⁴	9,46x10 ⁻²
ENSBTAG00000019369	<i>TSPAN4</i>	260,06	0,43	7,45x10 ⁻⁴	9,46x10 ⁻²
ENSBTAG00000002941	<i>FES</i>	108,83	0,49	8,20x10 ⁻⁴	9,75x10 ⁻²
ENSBTAG000000035587	<i>ARRB2</i>	66,79	0,46	8,43x10 ⁻⁴	9,81x10 ⁻²

¹Identificação do gene; ²Nome do gene; ³Média das contagens normalizadas, de todas as amostras de ambos os grupos (alto e baixo); ⁴Log2 fold Change do grupo alto para o baixo; ⁵Valor de P: significância estatística da diferença entre os grupos; ⁶Valor de P ajustado para múltiplos testes com a metodologia de Benjamini e Hochberg (1995) (FDR).

5.1.2 Enriquecimento funcional

Por meio da análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v. 6.7 foram identificados genes enriquecidos (P<0,10) para processos biológicos e funções moleculares (GO), destacando-se duas vias metabólicas (KEGG): via de sinalização MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase* – bta04010) e via da endocitose (bta04144) (APÊNDICE A).

A via MAPK é responsável por ligar sinais extracelulares aos seus alvos intracelulares (transdução) em vários tipos celulares, incluindo células do músculo esquelético. Esta via age no controle de processos celulares fundamentais, como proliferação, crescimento, migração, diferenciação, apoptose e mais especificamente para células musculares, hipertrofia (CHAKRABORTY et al., 2016; MARTINEAU; GARDINER, 2001; MEISTER et al., 2013). Segundo Noordman, Jansen e Hendriks (2006) a via MAPK é o principal mecanismo utilizado pelos fatores de crescimento em processos como proliferação e diferenciação celular. A MAPK possui três famílias centrais de proteínas, a família das cinases reguladas pela sinalização extracelular (ERK), a família das cinases p38 e a família das cinases c-Jun N-terminais (JNK) – também conhecida como proteína-cinases ativadas por estresse (MARTINEAU; GARDINER, 2001; MEISTER et al., 2013).

Segundo Keren, Tamir e Bengal (2006), a via MAPK-p38 é, provavelmente, uma das maiores vias de sinalização intracelular que afetam a miogênese, atuando durante o processo de diferenciação das células miogênicas. De maneira geral, alterações na atividade dessas proteína-cinases afetam o padrão de transcrição de genes específicos do músculo, modulando fatores de transcrição envolvidos no processo de diferenciação das células musculares. Wu et al. (2000) demonstraram que a ativação da via p38 estimula a ação de genes repórteres músculo-específicos, acelera a formação dos miotubos e induz a expressão de marcadores miogênicos. Somando-se a isso, os autores verificaram que a p38 age como um regulador positivo da miogênese ampliando as atividades transcricionais do *MyoD*, *MEF2A* e *MEF2C* – fatores regulatórios da miogênese.

Quanto as JNKs, a inibição crônica destas proteínas cessa o potencial de hipertrofia da célula muscular (MARTINEAU; GARDINER, 2001). A JNK e a p38, foram associadas com a regulação da resposta hipertrófica no miocárdio e, a ERK em cardiomiócitos (LIANG; MOKKENTIN, 2003). A via ERK também age como promotor da diferenciação miogênica nos seus estágios finais, quando os miotubos já estão formados (WU et al., 2000).

A atividade das proteínas dessa via é regulada pela autofosforilação ou pela fosforilação de outras cinases. Quando ativadas, as MAPKs fosforilam uma ampla quantidade de alvos intracelulares, que incluem numerosos fatores de transcrição, resultando na reprogramação da expressão gênica e divisão celular (LIANG; MOKKENTIN, 2003). Já sua inativação ocorre por meio do processo de

desfosforilação, que pode acontecer por meio das proteínas tirosinas fosfatases (PTPs) e proteínas fosfatases dependentes de metais (PPMs) (LI et al., 2016; NOORDMAN; JANSEN; HENDRIKS, 2006; WEI; LIANG, 2012).

O gene *PTPRR* (*protein tyrosine phosphatase, receptor type R*), identificado neste estudo como *up-regulated* no grupo baixo da AOL, age na regulação da desfosforilação das MAPKs inibindo processos celulares de proliferação e diferenciação, podendo também aumentar a apoptose celular (TABERNEIRO et al., 2008). Su et al. (2013) verificaram que o aumento da expressão do *PTPRR* causou desfosforilação em proteína-cinases da família ERK e da p38. Corroborando, Li et al. (2016), estudando a expressão do *PTPRR* no hipocampo de camundongos, verificaram que uma maior expressão deste gene levou ao aumento da desfosforilação da ERK, apoptose neuronal e diminuição da proliferação celular. Estes resultados demonstram que este gene pode estar inibindo a ação das proteínas da via MAPK no grupo baixo da AOL.

Assim como o *PTPRR*, o gene *PPM1B* (*protein tyrosine fosfatase, Mg²⁺/Mn²⁺ dependente 1B*), *down-regulated* no grupo baixo, codifica uma proteína que age na desfosforilação da via MAPK. Wei e Liang (2012) verificaram que houve correlação negativa entre este gene e atrofia muscular, ou seja, a expressão do *PPM1B* diminuiu gradualmente com o aumento da atrofia muscular em camundongos.

A segunda via metabólica encontrada no presente estudo foi a Endocitose, um mecanismo fundamental para as células eucarióticas, altamente conservado entre as espécies e os tipos celulares (FERREIRA et al., 2014). A endocitose age na regulação de muitos processos, incluindo a absorção de nutrientes, adesão e migração celular, transdução dos sinais extracelulares, entrada de patógenos, transmissão sináptica, mitose, crescimento e diferenciação celular (DOHERTY; MCMAHON, 2009; FERREIRA et al., 2014).

No presente estudo, os genes que foram identificados nesta via foram o *CHMP4A*, *ARRB2*, *NEDD4* e *NEDD4L*. Os genes *NEDD4* (*neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4, E3 ubiquitin protein ligase*) e *NEDD4L* ou *NEDD4-2* (*neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4-like, E3 ubiquitin protein ligase*), originam proteínas ubiquitina-ligases pertencentes à família NEDD4. Dentre as funções dessas proteínas ubiquitina-ligases, destacam-se auxiliar no *turnover* proteico e na internalização de outras proteínas nas células (CAO

et al., 2008; GOEL; MANNING; KUMAR, 2015; MONAMI; EMILIOZZI; MORRIONE, 2008).

Além disso, o gene *NEDD4* faz parte do complexo de regulação e sinalização do IGF-1R (*insulin-like growth factor, receptor type 1*) e do receptor de insulina (CAO et al., 2008; MONAMI; EMILIOZZI; MORRIONE, 2008). Em mamíferos, o eixo dos fatores de crescimento semelhantes à Insulina (IGFs) é o maior regulador do crescimento fetal e pós-natal, e é fortemente relacionado com a diferenciação muscular (BARKER et al., 1993; OKSBJERG; GONDRET; VESTEGAARD, 2004; WU et al., 2000). Cao et al. (2008) utilizaram camundongos *knockout* para o gene *NEDD4* e verificaram que a perda desse gene prejudica o crescimento fetal, com animais nascendo até 65% mais leves (indivíduos *knockout* homozigotos) que os controles, sendo que essa diferença no crescimento permaneceu após o nascimento. Adicionalmente, esses autores encontraram evidências genéticas e celulares que demonstram que a proteína NEDD4 é necessária para expressão do IGF-1R e do receptor de insulina na superfície celular, sendo assim um regulador positivo da sinalização do IGF-1 e da insulina.

Fernandes Júnior (2016) em estudo de associação genômica ampla (GWAS) para as características AOL, EGS e peso de carcaça quente em bovinos Nelore, encontraram o gene *NEDD4* enriquecido para os termos do GO “processo metabólico da proteína celular” e “processo metabólico da proteína”, relacionados ao *turnover* proteico e, conseqüentemente ao crescimento e desenvolvimento dos animais. Estes achados corroboram com o presente estudo, em que os genes *NEDD4* e *NEDD4L* foram *down-regulated* no grupo baixo AOL, evidenciando sua importância na regulação do crescimento muscular.

O gene *ARRB2* (*arrestin β -2*), *up-regulated* no grupo baixo, foi identificado nas duas vias metabólicas (MAPK e endocitose). As β -arrestinas 1 e 2 são moléculas de sinalização multifuncionais expressas em todos os tipos celulares que agem como reguladores da endocitose em vários tipos de receptores da superfície celular (LUTTRELL; LEFKOWITZ, 2002; YU et al., 2008). De acordo com Luttrell e Lefkowitz (2002), as β -arrestinas servem como adaptadores para internalização por meio da interação com a clatrina na via da endocitose. Além disso, as β -arrestinas também podem servir como proteínas *scaffold* para as proteínas da via MAPK, exercendo três funções nas células: aumentar a eficiência entre as cinases e a cascata de

fosforilação, assegurar a fidelidade do sinal e marcar as MAPKs para suas localizações celulares específicas (LUTTRELL; LEFKOWITZ, 2002).

Na análise de enriquecimento realizada no *BiNGO* v. 3.0.3 foram encontrados três processos biológicos significativos ($FDR < 0,05$): resposta ao estresse do retículo endoplasmático (GO:0034976), processo celular de modificação de proteínas (GO:0006464) e modificação da macromolécula (GO:0043412) (Tabela 4). Neste caso, o REVIGO não encontrou termos GO redundantes.

Dentre os genes identificados nesses processos, o gene *AMFR* (*E3 ubiquitin-protein ligase AMFR*) está presente em todos eles. Este gene, também conhecido como *gp78*, origina uma proteína ubiquitina-ligase E3 da classe RING (*Really Interesting New Gene*). Esta proteína está envolvida no mecanismo de controle da qualidade de proteínas, eliminando proteínas malformadas do retículo endoplasmático de células eucarióticas (FANG et al., 2001; CHEN et al., 2014; ZHANG et al., 2015).

Tabela 4 – Processos biológicos significativos ($FDR < 0,05$) dos genes diferencialmente expressos da área de olho de lombo

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	Log10 P-ajust ³	Genes
GO:0034976	<i>response to endoplasmic reticulum stress</i>	$2,93 \times 10^{-2}$	-1,5331	<i>PTPRR, NEDD4L, NEDD4, AMFR, UBE4A, NEK9, PPM1B, HOPX, EYA2, FES, TIE1, PCMTD1</i>
GO:0006464	<i>cellular protein modification process</i>	$2,93 \times 10^{-2}$	-1,5331	<i>AMFR, CCDC47, COL4A3BP</i>
GO:0043412	<i>macromolecule modification</i>	$3,21 \times 10^{-2}$	-1,4935	<i>PTPRR, NEDD4L, NEDD4, AMFR, UBE4A, NEK9, PPM1B, HOPX, EYA2, FES, TIE1, PCMTD1</i>

¹Identificação do termo Gene Ontology (GO); ²Valor de P ajustado a uma taxa de falsos positivos de 5% (FDR); ³Log 10 do P ajustado. Análise realizada no REVIGO.

O retículo endoplasmático (RE) é uma organela multifuncional presente em todas as células eucarióticas, que, além de garantir a estrutura correta das proteínas, possui papel chave na síntese de lipídeos e esteróis, e na manutenção do Cálcio intracelular (KAUFMAN, 1999). A condição denominada estresse do RE ocorre devido a perturbações na homeostase dessa organela, como danos químicos, mutações gênicas, insuficiência de nutrientes, diferenciação celular, estresse oxidativo, flutuação nas concentrações de cálcio, dentre outras, levando a alterações na

estrutura das proteínas e causando acúmulo de proteínas malformadas no lúmen do RE (CIMELLARO et al., 2016; NAKANISHI et al., 2015). O estresse do RE pode alterar a expressão gênica e causar modificações pós-transcricionais, mudando a fisiologia das células e, até mesmo induzir a apoptose celular (KAUFMAN, 1999; NAKANISHI; SUDO; MORISHIMA, 2005; RON, 2002).

Segundo Nakanishi, Sudo e Morishima (2005) e Nakanishi, Dohmae e Morishima (2007) a resposta ao estresse do RE relacionada a indução da apoptose pode ser favorável para a miogênese. Nakanishi, Dohmae e Morishima (2007) demonstraram que, a apoptose induzida pelo estresse do RE, controla a qualidade da diferenciação dos mioblastos de modo que apenas células resistentes à apoptose passem pela diferenciação terminal para formação do tecido muscular. Os autores identificaram também, fatores relacionados a diferenciação do mioblasto que podem ser regulados durante o estresse do RE, como o IGF-2.

Os outros PB identificados, processo celular de modificação de proteínas (GO:0006464) e modificação da macromolécula (GO:0043412), são intrinsicamente relacionados, uma vez que as proteínas são macromoléculas essenciais para os seres vivos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2000).

A maioria das proteínas necessita passar por modificações para exercerem suas atividades (CANTIN; YATES III, 2004; CAVALCANTE; BRUIN, 2009; NELSON; COX, 2011). De acordo com Nelson e Cox (2011), algumas proteínas recém-sintetizadas só passam a ser biologicamente ativas até que sejam alteradas por uma ou mais reações de processamento, denominadas modificações pós-traducionais (MPT).

As MPTs são alterações químicas que modificam a estrutura das proteínas reversível ou irreversivelmente, através de clivagem proteolítica ou modificações covalentes em resíduos de aminoácidos específicos (MANN; JENSEN, 2003; BLOM et al., 2004; JENSEN, 2004). Essas MPTs são extremamente importantes, pois conferem propriedades estruturais e funcionais que determinam a atividade, localização, *turnover*, interações e, até degradação das proteínas (BLOM et al., 2004; CANTIN; YATES III, 2004; MANN; JENSEN, 2003; NELSON; COX, 2011).

Segundo Blom et al. (2004) e Zou e Blank (2017), a fosforilação é o principal meio de modificar a atividade de uma proteína e, é considerado um evento chave em várias cascatas de sinalização transducional, como a via MAPK, identificada no presente estudo. Os genes *PTPRR* e *PPM1B*, enriquecidos nesta via, foram também

identificados no processo de modificação da macromolécula. Como discutido previamente, estes dois genes codificam proteínas fosfatases que podem agir na desfosforilação e diminuição da atividade de proteínas da via MAPK (LI et al., 2016; NOORDMAN; JANSEN; HENDRIKS, 2006; WEI; LIANG, 2012).

Outro gene enriquecido para o processo de modificação da macromolécula, que também codifica uma proteína fosfatase, foi o *EYA2* (*EYA transcriptional coactivator and phosphatase 2*). Diferentemente do *PTPRR* e *PPM1B*, este gene age como fator de transcrição, induzindo a transcrição de fatores regulatórios da miogênese, além de exercer um papel importante em células musculares diferenciadas (HUDSON et al., 2013; RIDGEWAY; SKERJANC, 2001). Em nossos achados, o *EYA2* foi *down-regulated* no grupo baixo da AOL, enfatizando sua importância como regulador positivo do crescimento muscular.

Outra MPT bastante comum é a ubiquitinação, que apresenta como papel principal o direcionamento de proteínas de vida curta para a via de degradação proteossomal (CHEN et al., 2014; FANG et al., 2001; FANZANI et al., 2012; ZHANG et al., 2015). Esta proteólise dependente de ubiquitina é importante tanto para regulação de processos celulares como para a eliminação de proteínas defeituosas (NELSON; COX, 2011). Além disso, o processo de ubiquitinação também exerce funções que não envolvem degradação proteica, incluindo a transdução de sinais, ativação enzimática, endocitose, tráfico de moléculas, rearranjo da cromatina e reparação do DNA (NGUYEN; KOLCH; KHOLODENKO, 2013).

Dentre os genes identificados nos PB de modificação de proteínas e modificação da macromolécula, que originam proteínas ubiquitinas, o *NEDD4* e *NEDD4L* já tiveram suas funções discutidas no presente estudo. O gene *UBE4A* (*ubiquitin conjugation fator E4 A*), *down-regulated* no grupo baixo, é bastante importante no processo de ubiquitinação, podendo também participar dos processos de crescimento e diferenciação (CONTINO et al., 2004). Gomes et al. (2013) reportaram que genes que originam proteínas-ubiquitinas e, estão relacionados ao processo de *turnover* proteico podem ser associados com crescimento e características de carcaça em bovinos Nelore. Mais recentemente, Fernandes Júnior et al. (2016) também encontrou termos do GO relacionados ao *turnover* de proteínas em um estudo de associação genômica com as características de AOL, EGS e peso de carcaça quente em uma população de animais Nelore. Estes achados demonstram o importante papel das proteínas-ubiquitinas e do processo de ubiquitinação no

crescimento muscular e, conseqüentemente, no desenvolvimento da AOL dos animais.

5.2 Espessura de Gordura Subcutânea (EGS)

Os valores genômicos estimados foram calculados para 384 animais que foram ranqueados em dois grupos extremos (alto e baixo) para a EGS, contendo seis animais cada. Os valores fenotípicos do grupo A_EGS e do B_EGS foram diferentes entre si ($P = 0,0001$), porém não apresentaram diferença em relação aos valores de AOL. Ou seja, os animais selecionados eram extremos somente para EGS.

A correlação entre os valores fenotípicos de EGS e os GEBVs foi $r = 0,90$. A herdabilidade calculada apresentou valor de $h^2 = 0,20$ (TIZIOTO et al., 2013), semelhante ao encontrado por Cucco (2010). Estimativas superiores foram encontradas por Yokoo et al. (2008) e Bonin et al. (2015) ($h^2 = 0,51$ e $0,44$, respectivamente), estudando animais da raça Nelore.

A identificação dos animais, valores fenotípicos de EGS, valores genômicos estimados, número de leituras (*reads*) brutas, número de leituras após limpeza, número e porcentagem de leituras (*paired-end reads*) mapeadas contra o genoma de referência bovino estão listados na Tabela 5. Em média, 75,59% das leituras foram mapeadas contra o genoma de referência com uma profundidade de sequenciamento de aproximadamente 40X de cobertura (CESAR et al., 2015). Após filtragem, 18.411 genes foram utilizados para análise de expressão diferencial.

Tabela 5 – Identificação dos animais, valores fenotípicos, valores genômicos estimados (GEBV), número de leituras (*reads*) brutas, número de leituras após limpeza, número e porcentagem de leituras mapeadas para espessura de gordura subcutânea (EGS), dentro dos grupos alto e baixo

Animal	EGS (mm)	GEBV	<i>Reads</i> brutas ²	<i>Reads</i> ³	<i>Reads</i> mapeadas ⁴	% ⁵
A_EGS ¹	15,00	1,63	20,40	18,04	13,59	75,20
A_EGS ²	14,00	1,63	12,36	8,49	5,57	65,59
A_EGS ³	15,00	1,62	24,40	12,40	10,30	83,04
A_EGS ⁴	11,00	1,48	16,22	13,95	10,58	75,90
A_EGS ⁵	9,00	1,37	12,30	9,18	6,48	70,62
A_EGS ⁶	15,00	1,19	25,60	15,97	12,77	79,96
B_EGS ¹	5,00	-0,88	16,98	15,09	11,51	76,30
B_EGS ²	7,00	-0,91	24,89	21,32	16,07	75,40
B_EGS ³	4,00	-1,02	17,13	14,74	11,25	76,30
B_EGS ⁴	2,50	-1,03	8,79	5,11	4,08	79,92
B_EGS ⁵	5,00	-1,06	17,10	15,17	11,42	75,30
B_EGS ⁶	7,00	-1,17	11,75	7,02	5,86	83,55
Média Alto	13,17	1,49	18,55	13,00	9,88	75,55
Média Baixo	5,08	-1,01	16,11	13,07	10,03	75,83

¹A_EGS: alto GEBV para espessura de gordura subcutânea, B_EGS: baixo GEBV para espessura de gordura subcutânea; ²milhões de leituras (*reads*) brutas; ³milhões de leituras após limpeza; ⁴milhões de leituras mapeadas contra o genoma bovino de referência; ⁵porcentagem de leituras (*paired-end reads*) mapeadas.

5.2.1 Genes diferencialmente expressos para EGS

As estimativas de dispersão individual dos genes, considerando a informação de cada gene separadamente, podem ser visualizadas na Figura 3. Para análise de expressão diferencial dos genes foi utilizado o *software* DESeq2 com a função “nbinomWaldTest” e, para controlar a taxa de falsos positivos em 10% foi aplicada a metodologia de Benjamini e Hochberg (1995). Foram encontrados 18 genes diferencialmente expressos entre os grupos extremos da EGS, dos quais treze estavam *up-regulated* e cinco *down-regulated* em relação ao grupo baixo (Figura 4).

Figura 3 – Gráfico das estimativas de dispersão do nível de expressão gênica para os animais selecionados para a característica espessura de gordura subcutânea

Os pontos pretos representam as estimativas dos valores empíricos de cada gene; a linha vermelha representa a linha de tendência; os pontos azuis representam as estimativas dos genes regredidas através da linha de tendência utilizadas *a posteriori* no teste de hipótese; e, os círculos azuis que estão acima da “nuvem” de pontos são genes rotulados com valores extremos de dispersão, que não serão utilizados no teste de hipótese. Fonte: própria autoria.

Figura 4 – *Volcano plot* do $\log_2\text{FoldChange}$ versus $-\log_{10}$ do valor de P, dos grupos alto e baixo baseados nos valores genômicos estimados (GEBV) para espessura de gordura subcutânea de bovinos Nelore

Os pontos vermelhos representam os genes *down-regulated* e os pontos azuis os *up-regulated* no grupo baixo ($\text{FDR} < 0,10$). Fonte: própria autoria.

Nas Tabelas 6 e 7 podem ser visualizados os nomes dos genes, médias das contagens normalizadas, valores de Log2foldChange, valores de P e P ajustado dos genes diferencialmente expressos.

Tabela 6 – Genes *up-regulated* no grupo baixo para espessura de gordura subcutânea (EGS), baseado no valor genômico estimado (GEBV), com FDR<0,10

Ensembl Gene ID ¹	Gene ²	Média ³	log2 FC ⁴	P ⁵	P-ajust ⁶
ENSBTAG000000037991	LOC506989*	17,33	1,19	5,50x10 ⁻¹²	8,08x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000001975	DRP2	30,29	0,90	5,11x10 ⁻⁷	1,50x10 ⁻³
ENSBTAG000000033835	MPZ	395,21	0,88	1,06x10 ⁻⁶	2,59x10 ⁻³
ENSBTAG000000039050	P2RY2	201,22	0,66	1,43x10 ⁻⁶	3,00x10 ⁻³
ENSBTAG000000024115	FOXO6	71,15	0,83	2,79x10 ⁻⁶	5,13x10 ⁻³
ENSBTAG000000017333	PRX	88,50	0,78	1,55x10 ⁻⁵	2,07x10 ⁻²
ENSBTAG000000015478	SRD5A1	175,88	0,58	2,01x10 ⁻⁵	2,46x10 ⁻²
ENSBTAG000000004822	SOX10	14,28	0,76	2,35x10 ⁻⁵	2,47x10 ⁻²
ENSBTAG000000011390	CHRND	144,29	0,68	2,23x10 ⁻⁵	2,47x10 ⁻²
ENSBTAG000000009830	PLEKHB1	78,66	0,66	6,47x10 ⁻⁵	6,33x10 ⁻²
ENSBTAG000000039727	DCLK3	25,87	0,71	8,80x10 ⁻⁵	7,60x10 ⁻²
ENSBTAG000000045685	PER2	69,24	0,69	8,79x10 ⁻⁵	7,60x10 ⁻²
ENSBTAG000000001139	ACHE	27,64	0,69	1,20x10 ⁻⁴	9,83x10 ⁻²

¹Identificação do gene; ²Nome do gene; ³Média das contagens normalizadas, de todas as amostras de ambos os grupos (alto e baixo); ⁴Log2 fold Change do grupo alto para o baixo; ⁵Valor de P: significância estatística da diferença entre os grupos; ⁶Valor de P ajustado para múltiplos testes com a metodologia de Benjamini e Hochberg (1995) (FDR).

Tabela 7 – Genes *down-regulated* no grupo baixo para espessura de gordura subcutânea (EGS), baseado no valor genômico estimado (GEBV), com FDR<0,10

Ensembl Gene ID ¹	Gene ²	Média ³	log2FC ⁴	P ⁵	P-ajust ⁶
ENSBTAG000000037937	--	154,25	-0,97	2,17x10 ⁻⁸	1,59x10 ⁻⁴
ENSBTAG000000020602	IDO1	123,93	-0,96	7,45x10 ⁻⁸	3,65x10 ⁻⁴
ENSBTAG000000019697	NPAS2	20,42	-0,92	1,73x10 ⁻⁷	6,34x10 ⁻⁴
ENSBTAG000000008121	RSPO3	60,63	-0,79	1,10x10 ⁻⁵	1,74x10 ⁻²
ENSBTAG000000016061	RSAD2	118,65	-0,79	1,19x10 ⁻⁵	1,74x10 ⁻²

¹Identificação do gene; ²Nome do gene; ³Média das contagens normalizadas, de todas as amostras de ambos os grupos (alto e baixo); ⁴Log2 fold Change do grupo alto para o baixo; ⁵Valor de P: significância estatística da diferença entre os grupos; ⁶Valor de P ajustado para múltiplos testes com a metodologia de Benjamini e Hochberg (1995) (FDR).

5.2.2 Enriquecimento funcional

Foram efetuadas duas análises de enriquecimento funcional, a primeira, realizada na base de dados do DAVID v. 6.7 identificou cinco processos biológicos (PB), considerando valor de P<0,10: processo catabólico da amina biogênica (GO:0042402), processo catabólico derivado de aminoácido celular (GO:0042219),

processo catabólico da amina (GO:0009310), processo metabólico da amina biogênica (GO:0006576) e processo metabólico derivado de aminoácido celular (GO:0006575) (APÊNDICE B).

A segunda, efetuada no *BiNGO*, identificou 18 processos biológicos significativos ($FDR < 0,05$), agrupados em 8 *clusters* de similaridade semântica pelo REVIGO (Tabela 8). O REVIGO permite o agrupamento de termos do GO semanticamente similares, e rotula cada *cluster* com um único termo GO representativo (SUPEK et al., 2011). Nos PB encontrados, quatro GDE foram identificados, dois *up-regulated*, o gene *ACHE* (*acetylcholinesterase*) e o gene *SRD5A1* (*steroid-5-alpha-reductase, alpha polypeptide 1*); e, dois *down-regulated* no grupo baixo, o gene *RSAD2* (*radical S-adenosyl methionine domain containing 2*) e o gene *RSPO3* (*R-spondin 3*).

Tabela 8 – Processos biológicos significativos ($FDR < 0,05$) dos genes diferencialmente expressos da espessura de gordura subcutânea de bovinos Nelore

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	Log10 P-ajust ³	Genes
GO:0006702	<i>androgen biosynthetic process</i>	$2,69 \times 10^{-2}$	-1,5702	<i>SRD5A1</i>
GO:0008209	<i>androgen metabolic process</i>	$4,48 \times 10^{-2}$	-1,3487	<i>SRD5A1</i>
GO:0042446	<i>hormone biosynthetic process</i>	$4,93 \times 10^{-2}$	-1,3072	<i>SRD5A1</i>
GO:0045213	<i>neurotransmitter receptor metabolic process</i>	$3,23 \times 10^{-2}$	-1,4908	<i>ACHE</i>
GO:0031623	<i>receptor internalization</i>	$4,48 \times 10^{-2}$	-1,3487	<i>ACHE</i>
GO:0032800	<i>receptor biosynthetic process</i>	$4,48 \times 10^{-2}$	-1,3487	<i>ACHE</i>
GO:0001919	<i>regulation of receptor recycling</i>	$4,71 \times 10^{-2}$	-1,3270	<i>ACHE</i>
GO:0060713	<i>labyrinthine layer morphogenesis</i>	$4,74 \times 10^{-2}$	-1,3242	<i>RSPO3</i>
GO:0060669	<i>embryonic placenta morphogenesis</i>	$4,71 \times 10^{-2}$	-1,3270	<i>RSPO3</i>
GO:0060670	<i>branching involved in labyrinthine layer morphogenesis</i>	$4,71 \times 10^{-2}$	-1,3270	<i>RSPO3</i>
GO:0042402	<i>cellular biogenic amine catabolic process</i>	$4,74 \times 10^{-2}$	-1,3242	<i>ACHE</i>
GO:0060070	<i>canonical Wnt signaling pathway</i>	$4,74 \times 10^{-2}$	-1,3242	<i>RSPO3</i>
GO:0008291	<i>acetylcholine metabolic process</i>	$3,23 \times 10^{-2}$	-1,4908	<i>ACHE</i>
GO:0006581	<i>acetylcholine catabolic process</i>	$2,69 \times 10^{-2}$	-1,5702	<i>ACHE</i>
GO:0042135	<i>neurotransmitter catabolic process</i>	$4,48 \times 10^{-2}$	-1,3487	<i>ACHE</i>
GO:0042133	<i>neurotransmitter metabolic process</i>	$4,74 \times 10^{-2}$	-1,3242	<i>ACHE</i>
GO:0051607	<i>defense response to virus</i>	$4,74 \times 10^{-2}$	-1,3242	<i>RSAD2</i>
GO:0045212	<i>neurotransmitter receptor biosynthetic process</i>	$2,69 \times 10^{-2}$	-1,5702	<i>ACHE</i>

¹Identificação do termo *Gene Ontology* (GO); ²valor de P ajustado a uma taxa de falsos positivos (FDR) de 5%; ³Log 10 do P ajustado. Os termos que aparecem em negrito são os mais representativos dentro dos *clusters* de similaridade semântica, os termos redundantes aparecem sem destaque, conforme análise no REVIGO.

O gene *ACHE*, presente em quatro *clusters* de similaridade e *up-regulated* no grupo baixo, gera a enzima acetilcolinesterase (ACHE), um componente essencial na junção neuromuscular (JNM). Esta enzima é altamente conservada em mamíferos, e aparece em múltiplas formas moleculares, que se originam do *splicing* alternativo do gene *ACHE* (MASSOULIÉ, 2002; TSIM et al., 2008).

A ACHE é a enzima que hidrolisa a acetilcolina e tem papel fundamental na transmissão neuromuscular de colinérgicos na JNM. Na JNM, a acetilcolina é liberada como neurotransmissor da terminação do nervo pré-sináptico se ligando a receptores de acetilcolina na membrana pós-sináptica, o que leva a despolarização da membrana plasmática. Isto desencadeia um potencial de ação que gera a contração da fibra muscular. Porém, a ação da acetilcolina deve ser terminada para permitir a transmissão do próximo impulso nervoso. Dessa forma, a ação da ACHE ao catalisar a rápida hidrólise da acetilcolina é indispensável na JNM (CRNE-FINDERLE; PREGELJ; SKETELJ, 2005; LAU et al., 2016; LIN et al., 2010; TRINKAUS; PREGELJ; SKETELJ, 2008).

A regulação da expressão do gene *ACHE* nas células musculares pode ocorrer através de mecanismos de controle transcricional e eventos pós-transcricionais. Segundo alguns autores, a expressão do *ACHE* e suas isoformas é regulada durante o processo de formação dos miotubos, havendo um aumento na expressão do gene nos primeiros estágios da diferenciação miogênica, e, atingindo um platô quando os miotubos estão maduros (ANGUS; CHAN; JASMIN, 2001; TSIM et al., 2008). Adicionalmente, a expressão do *ACHE* é influenciada pelo estado de inervação das fibras musculares (ANGUS; CHAN; JASMIN, 2001).

Além desses mecanismos de regulação, a atividade do músculo pode regular parcialmente os níveis de *ACHE* (mRNA e proteína), através da despolarização que ocorre na membrana plasmática durante a atividade fisiológica normal das fibras musculares maduras ou durante a contração (BLOTNICK; ANGLISTER, 2016; ROSSI; VAZQUEZ; ROTUNDO, 2000; TSIM et al., 2008).

Mouisel et al. (2006) estudando a musculatura dos membros posteriores de camundongos *knockout* para o *ACHE*, verificaram que a ausência do gene pode causar alterações neuromusculares como redução do peso do músculo em animais jovens. Soysal et al. (2016) em meta-análise sobre a influência de inibidores de acetilcolinesterase na terapia de idosos que apresentavam demência senil, observaram que o tratamento aumenta o risco de perda de peso e causa mudanças

no índice de massa muscular. Apesar de não demonstrar uma relação direta com a espessura de gordura subcutânea, é evidente que este gene tem papel fundamental durante o crescimento muscular dos animais.

O gene *SRD5A1*, também conhecido como *5 α -redutase tipo 1*, foi identificado no *cluster* de biossíntese de andrógenos (GO:0006702). Andrógenos, como a testosterona, possuem função importante no músculo, aumentando a síntese de proteínas e o metabolismo energético, promovendo o crescimento e aumento da força muscular e, até estimulando a liberação de IGF-1 no músculo (FERRANDO et al., 2002; RAMAMANI; ARULDHAS; GOVINDARAJULU, 1999).

O músculo esquelético é capaz de sintetizar e metabolizar testosterona e estradiol a partir do DHEA (dehidroepiandrosterona) e, DHT (di-hidrotestosterona) a partir da testosterona (SATO; IEMITSU, 2015). Porém, as ações da testosterona nos órgãos-alvo muitas vezes exigem sua conversão metabólica em um ou mais produtos ativos (FUXJAGER et al., 2016).

A testosterona circulante é transformada no metabólito bioativo DHT por meio da ação da enzima 5 α -redutase. O DHT é um dos andrógenos naturais mais potentes em função da sua alta afinidade com receptores andrógenos, ele possui vários efeitos fisiológicos no músculo esquelético, como ativação da via de sinalização relacionada ao metabolismo da glicose e ação anabólica na síntese de proteínas, além de exercer função importante na manutenção da homeostase muscular (AIZAWA et al., 2011; SATO et al., 2008; WINDAHL et al., 2011; YOSHIOKA et al., 2006).

Aizawa et al. (2010) identificaram maior expressão do gene *5 α -redutase tipo 1* e da proteína 5 α -redutase, assim como, maior concentração basal de testosterona e DHT no músculo esquelético de camundongos submetidos a exercícios intensos. Os autores sugerem que a 5 α -redutase, a testosterona e o DHT podem ser associados com os efeitos anabólicos causados pelo exercício do músculo. Este mesmo grupo (AIZAWA et al., 2011), verificou uma associação positiva ($r = 0,41$, $P < 0,05$) do DHT com o peso do músculo corrigido pelo peso corporal em camundongos.

Windahl et al. (2011) trabalhando com camundongos *knockout* para o gene *SRD5A1* verificaram que o silenciamento deste gene causou uma redução na força muscular dos animais. Sato et al. (2014) encontraram correlação positiva da proteína 5 α -redutase com força muscular e área da secção transversal do músculo quadríceps femoral. Estes trabalhos parecem corroborar com os achados do presente estudo, em que *SRD5A1* estava *up-regulated* no grupo baixo da EGS, ou seja, no grupo que

apresenta uma maior proporção de massa muscular em relação à gordura. Em contrapartida, Sun et al. (2014), estudando potenciais genes alvos dos *miRn25* e *n26*, miRNAs altamente expressos na gordura subcutânea de bovinos, encontraram o gene *SRD5A1* relacionado a síntese de lipídeos.

O gene *RSPO3*, *down-regulated* no grupo baixo, foi encontrado nos *clusters* de morfogênese da camada labiríntica (GO:0060713) e na via de sinalização canônica Wnt (GO:0060070). As R-espondinas (RSPOs) são uma família de quatro proteínas (RSPO1-4) ricas em cisteína que contém um único domínio de repetição trombospondina tipo 1 (TSR) (NAM; TURCOTTE; YOON, 2007; YOON; LEE, 2012), e são amplamente reconhecidas como agonistas da via de sinalização canônica Wnt (Wnt/ β -catenina) (HAN et al., 2011; REIS et al., 2016; SHI et al., 2016; VON MALTZAHN et al., 2012; YOON; LEE, 2012).

A via de sinalização Wnt desempenha um papel essencial durante o desenvolvimento muscular embrionário e, na manutenção da homeostase do músculo esquelético durante a vida adulta (BUCKINGHAM; MONTARRAS, 2008; VON MALTZAHN et al., 2012; YOON; LEE, 2012). Na fase de desenvolvimento embrionário, a via de sinalização Wnt controla a expressão de fatores regulatórios da miogênese, essenciais para a continuação da linhagem de células miogênicas; na fase adulta, a via canônica Wnt regula a diferenciação de células satélites e age na indução da hipertrofia das fibras musculares (VON MALTZAHN et al., 2012). Além disso, esta via age como regulador na diferenciação dos adipócitos (CHEN et al., 2017; LI et al., 2008).

Han et al. (2011) estudaram o papel das proteínas RSPOs durante a diferenciação miogênica, utilizando células satélites primárias e células C2C12 do mioblasto de camundongos. Os autores verificaram que o silenciamento dos genes *RSPO2* e *RSPO3* comprometeu significativamente a expressão do fator regulatório da miogênese *Myf5*, a taxa de diferenciação miogênica e a formação de miotubos nas células musculares dos camundongos.

Li et al. (2008) estudando células mesenquimais derivadas do tecido adiposo de suínos, verificaram que a ativação da via Wnt suprimiu a expressão de mRNA e proteína dos genes adipócito-específicos C/EBP α (*CCAAT/enhancer-binding protein- α*) e PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ*), inibindo a adipogênese nessas células. Corroborando, Chen et al. (2017) também observaram que a via de sinalização Wnt pode inibir a diferenciação adipogênica em pré-adipócitos

intramusculares suínos. Dessa forma, mesmo *down-regulated* no grupo baixo, este pode estar agindo como um regulador negativo da EGS nos animais.

O gene *RSAD2* (*radical S-adenosyl methionine domain containing 2*), relacionado ao processo de resposta de defesa ao vírus (GO:0051607), é um gene resposta ao interferon tipo I, que tem sido usado na predição clínica de algumas doenças, e também foi associado a miopatias no músculo esquelético causadas por citocinas inflamatórias (FILKOVÁ et al., 2012; HE et al., 2016; MARTIRE et al., 2016). O produto deste gene é uma proteína chamada viperina, que se localiza no lado citosólico do retículo endoplasmático através de uma α -hélice anfipática N-terminal (SEO; YANEVA; CRESSWELL, 2011). Segundo Hinson e Cresswell (2009), esta estrutura de α -hélice anfipática N-terminal permite que a viperina esteja também localizada na gota lipídica, onde está em contato com a ADRP (*adipocyte differentiation-related protein*), que por sua vez interage com a farnesil-difosfato sintase, que participa do processo de geração do colesterol. Além disso, os autores sugerem que sua localização nas gotas lipídicas, organelas que armazenam gorduras, pode levar a alterações nos lipídeos celulares.

Wei et al. (2016) estudando o crescimento de suínos alimentados com uma dieta rica em linhaça, encontraram o gene *RSAD2 up-regulated* no músculo *Longissimus dorsi* desses animais. Dogan et al. (2013) utilizaram espectroscopia para caracterizar a estrutura e composição da gordura, músculo e fígado de camundongos. Os autores não encontraram QTLs (*Quantitative trait loci*) significativos para os fenótipos de músculo, porém eles verificaram que o *RSAD2*, localizado no cromossomo 12, é um gene candidato que afeta a variação do conteúdo de gordura no tecido adiposo e a relação lipídeo/proteína no fígado, e pode modular o conteúdo da gota lipídica e a biossíntese de lipídeos. Esses achados coincidem com este trabalho, em que o gene *RSAD2* foi *down-regulated* no grupo com os menores valores de EGS.

5.3 Redes de co-expressão gênica

A análise de redes de co-expressão gênica foi efetuada por meio do pacote *WGCNA*, com dados de contagens de transcritos (TPM) de 43 animais (APÊNDICE C). Foram identificados 37 módulos *eigengene*. A Figura 5 ilustra o dendograma de clusterização dos genes e cores dos módulos.

De maneira geral, módulos são grupos de genes cujos perfis de expressão são altamente correlacionados em todas as amostras (ZHANG; HORVATH, 2005). O *WGCNA* agrupa os genes em módulos baseado na sua co-expressão por meio de um conjunto de amostras, podendo também relacionar esses módulos ao tratamento de interesse a fim de elucidar módulos ou genes interessantes (PONSUKSILI et al., 2013).

Figura 5 – Dendrograma de clusterização dos genes com dissimilaridade baseada na sobreposição topológica, e cores designadas aos módulos

Fonte: própria autoria.

Dentre os módulos identificados no presente estudo, os módulos Azul, Verde-escuro e Salmon foram os únicos a apresentar correlação significativa ($P < 0,10$) com pelo menos uma das características de interesse, com uma correlação positiva de 0,3 ($p < 0,10$) com a EGS (Figura 6). É importante ressaltar que, de acordo com Langfelder e Horvath (2008), as redes de co-expressão do *WGCNA* enfatizam altas correlações às custas de baixas correlações.

Figura 6 – Correlações entre módulos *eigengene* (ME) e medidas de área de olho de lombo (AOL) e espessura de gordura subcutânea (EGS)

Dentro de cada quadro estão representados os coeficientes de correlação entre o ME e os valores de P correspondentes estão entre parêntesis. Os módulos em destaque foram utilizados na análise de enriquecimento funcional. Fonte: própria autoria.

Os genes destes módulos foram selecionados para análise de enriquecimento funcional quando seus valores de filiação ao módulo (*Module Membership* – MM) foram superiores a 0,7. A filiação ao módulo mede o quão expresso é o gene em relação aos outros genes dentro do módulo e, é altamente relacionada a conectividade intramodular (FULLER et al., 2007; ZHANG; HORVATH, 2005). Segundo Langfelder e Horvath (2008), genes com valores altos de filiação ao módulo em associações módulo-tratamento são candidatos naturais à futura validação. Além disso, vários trabalhos na literatura utilizaram os valores de MM para eleger os genes mais importantes dentro de um módulo (*hub genes*) (ALEXANDRE et al., 2015; PONSUKSILI et al., 2013, 2015; SARIS et al., 2009).

O módulo Azul apresentou 953 genes com $MM > 0,7$ ($P < 0,001$) (APÊNDICE D), atribuídos a análise de enriquecimento funcional. Assim como descrito anteriormente, o enriquecimento funcional foi executado em duas etapas, primeiramente foi efetuada uma análise para buscar termos do GO (PB, CC e FM) e vias KEGG utilizando o DAVID. Posteriormente os genes foram enriquecidos para processos biológicos por meio do *BiNGO* e, os termos redundantes foram removidos com o auxílio do REVIGO.

Na análise executada no DAVID ($FDR < 0,10$), foram encontrados 101 termos do GO e seis vias metabólicas na base de dados KEGG (APÊNDICE E). No enriquecimento realizado no *BiNGO* foram encontrados 256 processos biológicos ($FDR < 0,05$). O REVIGO removeu os termos redundantes, resumizando 108 PB (APÊNDICE F). Os PB verificados pelo REVIGO estão ilustrados na Figura 7, onde os dez com menores valores de FDR (mais significativos) aparecem em destaque. Por terem processos biológicos em comum nas duas análises, e mesmo, para facilitar a discussão dos resultados, os PB encontrados serão citados sem especificação de qual base de dados foram encontrados.

Figura 7 – Processos biológicos associados aos genes presentes no Módulo Azul (FDR<0,05). Os dez processos mais significativos aparecem em destaque

Fonte: própria autoria.

As vias metabólicas verificadas foram as seguintes: via lisossomal (bta04142), via de interação do receptor da matriz extracelular (bta04512), via de migração transendotelial de leucócitos (bta04670), via da fagocitose mediada por receptores Fc gama (bta04666), via de regulação do citoesqueleto de actina (bta04810) e via do sistema complemento e cascatas de coagulação (bta04610).

Em relação à matriz extracelular (MEC), adicionalmente à via de interação do receptor da matriz extracelular (bta04512), foram encontrados termos na categoria CC, como, matriz extracelular proteinácea (GO:0005578), matriz extracelular (GO:0031012), parte da matriz extracelular (GO:0044420), parte da região extracelular (GO:0044421), região extracelular (GO:0005576) e colágeno fibrilar (GO:0005583). Na categoria PB, organização da matriz extracelular (GO:0030198), organização da estrutura extracelular (GO:0043062), adesão célula-matriz (GO:0007160), organização das fibras de colágeno (GO: 0030199) e outros.

A matriz extracelular é um substrato para adesão, crescimento e diferenciação celular, que desempenha um importante papel na transmissão da força para contração, manutenção e reparo das fibras musculares, enfatizando sua importância para AOL. Somando-se a isso, a MEC proporciona uma ligação funcional entre as células musculares e o tecido ósseo, através dos tendões (DAL PAI-SILVA; CARVALHO, 2007; GILLIES; LIEBER, 2011; KJAER, 2004). No tecido adiposo, a MEC desempenha um papel importante na adipogênese (KHAN et al., 2009).

A MEC é a estrutura que envolve as fibras musculares, rica em colágeno e proteoglicanos, que constituem o tecido conjuntivo muscular. No músculo esquelético, essa estrutura está organizada em três camadas, endomísio (envolve as células musculares), perimísio (envolve grupos de células musculares) e epimísio (envolve todo o músculo) (DAL PAI-SILVA; CARVALHO, 2007; GILLIES; LIEBER, 2011; KJAER, 2004; LAWRIE, 2005).

O colágeno é a maior proteína estrutural da MEC, totalizando 1-10% de matéria seca do músculo. Segundo Khan et al. (2009), em indivíduos obesos o aumento do conteúdo de colágeno está associado com a expansão do tecido adiposo. Vários tipos podem ser expressos durante o desenvolvimento do músculo, porém os tipos I, III, IV e V são predominantes (CAIERÃO; TEODORI; MINAMOTO, 2007; DAL PAI-SILVA; CARVALHO, 2007; GILLIES; LIEBER, 2011; LAWRIE, 2005). Além do colágeno, outros componentes abundantes na MEC são os glicosaminoglicanos, uma classe de polissacarídeos que podem se associar entre si e com proteínas, formando complexos glicoproteicos denominados proteoglicanos. As interações entre o colágeno e os proteoglicanos mantêm a estrutura e organização da MEC (DE ROBERTIS; HIB, 2001; GILLIES; LIEBER, 2011).

Além dessas proteínas, outras células estão em contato direto com a MEC, como as células satélites, que habitam a lâmina basal e, células inflamatórias, como macrófagos, células endoteliais e adipócitos (GILLIES; LIEBER, 2011; KRAGSTRUP; KJAER; MACKEY, 2011).

Outra função desta estrutura é a iniciação de vias intracelulares de sinalização – incluindo a MAPK e a FAK (cinases de adesão focal) – em decorrência de sua interação com moléculas de adesão e dos diferentes tipos celulares que nela residem, podendo levar, até mesmo, ao rearranjo do citoesqueleto. Ademais, dependendo de qual via é ativada, a expressão gênica pode ser alterada, aumentando ou diminuindo

a síntese de colágeno ou outras proteínas (KJAER, 2004; KRAGSTRUP; KJAER; MACKEY, 2011).

Ponsuksili et al. (2013), trabalhando com redes de co-expressão gênica associadas a diversas características da qualidade de carne mensuradas no músculo *Longissimus dorsi* de suínos, encontrou genes anotados para o termo “matriz extracelular”. Em sua discussão, os autores associaram as propriedades da MEC com maciez e capacidade de retenção de água.

Outra estrutura celular importante, que se liga à matriz extracelular por locais específicos de adesão focal, é o citoesqueleto. O citoesqueleto é constituído por três classes de filamentos, os filamentos intermediários, os microtúbulos e os filamentos de actina, além de um grupo de proteínas acessórias (DE ROBERTIS; HIB, 2001; LEMIÈRE et al., 2016). Relacionados ao citoesqueleto de actina, genes foram anotados na via de regulação do citoesqueleto de actina (bta04810), e, em termos do GO, como FM – ligação da actina (GO:0003779) e proteína de ligação do citoesqueleto (GO:0008092) – e, PB – organização do citoesqueleto de actina (GO:0030036) e processo baseado nos filamentos de actina (GO:0030029).

O citoesqueleto de actina é uma estrutura altamente dinâmica que pode ser remodelada durante o ciclo celular em resposta a sinais extracelulares. São inúmeras suas funções biológicas, dependendo de sua associação: em combinação com a miosina forma o anel contrátil necessário para a contração celular; em associação com moléculas de adesão celular afeta a natureza das interações célula/célula e célula/substrato; na membrana plasmática fornece a força necessária para a movimentação celular e para remodelação de superfície (HALL, 1994; LEMIÈRE et al., 2016).

Derivadas do citoesqueleto, as miofibrilas, compõem a maquinaria contrátil das fibras musculares. Essas estruturas são compostas pelos sarcômeros, suas unidades contráteis, que por sua vez, são constituídos de filamentos de actina e miosina (DE ROBERTIS; HIB, 2001; LAWRIE, 2005). São inúmeros os trabalhos referentes à qualidade da carne que relacionam a degradação do citoesqueleto de actina no período *post-mortem* com a maciez (HOPKINS; THOMPSON, 2002; KOOHMARAIE, 1992; KOOHMARAIE; GEESINK, 2006; MALTIN et al., 2003; ZHOU et al., 2016).

Além das funções já mencionadas, o citoesqueleto de actina pode ser considerado uma estrutura chave na via da fagocitose mediada por receptores Fc gama (FcγR) (bta04666). A fagocitose corresponde a uma complexa reorganização

do citoesqueleto de actina que faz com que macromoléculas externas à célula sejam internalizadas através de uma vesícula denominada fagossomo (ARAKI, 2006; DE ROBERTIS; HIB, 2001; DIAKONOVA; BOKOCH; SWANSON, 2002; MAY et al., 2000).

A fagocitose é uma forma de endocitose que ocorre particularmente em macrófagos e leucócitos neutrófilos. Em macrófagos, diferentes receptores na superfície celular ocasionam diferentes tipos de resposta fagocítica. Os FcγR são mediadores na internalização de partículas revestidas por imunoglobulinas G (IgG) (DE ROBERTIS; HIB, 2001; DIAKONOVA; BOKOCH; SWANSON, 2002). A fagocitose é o mecanismo central do sistema imunológico, capaz de eliminar partículas estranhas ao organismo, como bactérias, células danificadas ou mortas. Além disso, esse processo medeia o *turnover* de eritrócitos, neutrófilos e outras células, sendo também considerada uma via para morte celular (BROWN; NEHER, 2012; DE ROBERTIS; HIB, 2001; MAY et al., 2000).

No músculo esquelético a fagocitose é citada no processo de reparação/regeneração de lesões musculares (FERNANDES; PEDRINELLI; HERNANDEZ, 2011; SVERZUT; CHIMELLI, 1999). Ponsuksili et al. (2013) também verificaram termos do GO relacionados à reparação/regeneração muscular, e ressaltaram que, em animais produtores de carne, esses termos podem estar relacionados ao processo de transformação do músculo em carne que ocorre no período *post mortem*.

Dessa forma, a fagocitose pode ser associada a termos de PB, tais como invaginação da membrana (GO: 0010324), endocitose (GO: 0006897), transporte mediado por vesícula (GO: 0016192), resposta inflamatória (GO:0006954), e também aos seguintes CC, vesícula (GO:0031982), membrana citoplasmática ligada à vesícula (GO:0016023), projeção celular (GO:0042995), etc.

Outra via verificada neste estudo, igualmente associada à endocitose, foi a via lisossomal (bta04142). Os lisossomos são organelas altamente polimórficas presentes em todas as células eucarióticas, os quais possuem enzimas responsáveis pela digestão de substâncias incorporadas à célula pela via da endocitose, ou, organelas da própria célula – autofagia. O sistema lisossomal-autofágico, juntamente com o ubiquitina-proteassoma e as caspases, constituem as maiores vias de degradação de proteínas musculares (BELL; AL-KHALAF; MEGENEY, 2016; DE ROBERTIS; HIB, 2001; MIZUSHIMA; KOMATSU, 2011; SANDRI, 2013). Esta via

pode ser associada ao componente celular lisossomo (GO:0005764) e, a diversos PB, como regulação da proliferação celular (GO:0042127), regulação negativa da proliferação celular (GO:0008285), regulação do tamanho do componente celular (GO:0032535), morte celular (GO: 0008219) e outros.

A degradação de proteínas por meio da autofagia serve como controle de qualidade das células e, como um sistema de reciclagem dinâmico, gerando energia para renovação celular e homeostase (BELL; AL-KHALAF; MEGENEY, 2016; MIZUSHIMA; KOMATSU, 2011; TANG; RANDO, 2014). Sandri (2013) sugeriu que autofagia está associada a atividade do músculo esquelético, removendo proteínas ou organelas danificadas pelo exercício muscular, ou, como um mecanismo para sustentar a contração já que a degradação de proteínas pode gerar aminoácidos que podem ser usados na geração de energia.

A autofagia também pode ser estimulada pela privação de nutrientes, jejum prolongado ou outros tipos de estresse. No primeiro caso, há um aumento no número de autofagossomos, com o objetivo de converter os componentes celulares em alimento, para prolongar a sobrevivência do organismo (DE ROBERTIS; HIB, 2001; MIZUSHIMA; KOMATSU, 2011; SANDRI, 2013; TANG; RANDO, 2014). Segundo esses achados, uma possibilidade é que o jejum pré-abate possa ter estimulado a via da fagocitose no músculo esquelético dos animais.

É importante ressaltar que a maioria das vias metabólicas que participam dos sistemas lisossomal-autofágico e ubiquitina-proteassoma podem participar tanto da síntese quanto da degradação de proteínas. E, que segundo Sandri (2013), uma inibição prolongada da degradação de proteínas pode ter grande impacto no controle de qualidade proteico e performance muscular, gerando o acúmulo de proteínas malformadas ou agregados de proteínas. Ademais, Gomes et al. (2013) e Fernandes Júnior et al. (2016), em estudos de associação gênica, identificaram genes relacionados ao *turnover* proteico na AOL e EGS de animais da raça Nelore, enfatizando a importância desse mecanismo para o crescimento e desenvolvimento dos animais.

Salvo os PB já citados, foram verificados também processos diretamente relacionados ao crescimento e desenvolvimento muscular, logo claramente associados à AOL, como regulação do desenvolvimento de tecido muscular estriado (GO:0016202), regulação do desenvolvimento do músculo (GO:0048634) e crescimento celular (GO: 0016049). Processos associados a EGS, como processo

metabólico de lipídeos (GO:0006629). Além de PB associados à via MAPK, previamente citada neste estudo, como regulação da atividade de cinases (GO:0043549), regulação da atividade de proteína-cinases (GO:0045859) e regulação da atividade de MAP cinases (GO:0043405).

O segundo módulo citado, o Salmon, exibiu 64 genes com valores de MM>0,7 (P<0,001) (APÊNDICE G), por conseguinte, selecionados para análise de enriquecimento funcional. A Tabela 9 demonstra o resultado do enriquecimento executado no DAVID. Foram encontrados oito termos associados a FM e, dois PB, ISG15 – conjugação de proteínas (GO:0032020) e resposta imune (GO:0006955).

Tabela 9 – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v. 6.7. Categorias significativas (FDR<0,10) dos genes do módulo Salmon

Categ ¹	Termo	P	P-ajust ²	Genes
FM	GO:0003924 - GTPase activity	5,75x10 ⁻⁶	4,54x10 ⁻⁴	ENSBTAG00000002416, GBP5, MX2, LOC512486, GBP6, GBP4, CMPK2, MOV10, WARS, TAP1, GBP5, ENSBTAG00000002416, DDX58, MX2, HAO2, LOC512486, OAS2, GBP6, GBP4, UBA7
FM	GO:0000166 - nucleotide binding	3,69x10 ⁻⁴	7,27x10 ⁻³	ENSBTAG00000002416, DDX58, MX2, HAO2, LOC512486, OAS2, GBP6, GBP4, UBA7
FM	GO:0032555 - purine ribonucleotide binding	2,00x10 ⁻⁴	7,86x10 ⁻³	CMPK2, MOV10, WARS, TAP1, GBP5, ENSBTAG00000002416, DDX58, MX2, LOC512486, OAS2, GBP6, GBP4, UBA7
FM	GO:0032553 - ribonucleotide binding	2,00x10 ⁻⁴	7,86x10 ⁻³	CMPK2, MOV10, WARS, TAP1, GBP5, ENSBTAG00000002416, DDX58, MX2, LOC512486, OAS2, GBP6, GBP4, UBA7
FM	GO:0017076 - purine nucleotide binding	3,06x10 ⁻⁴	8,03x10 ⁻³	CMPK2, MOV10, WARS, TAP1, GBP5, ENSBTAG00000002416, DDX58, MX2, LOC512486, OAS2, GBP6, GBP4, UBA7
PB	GO:0032020 - ISG15 - protein conjugation	4,65x10 ⁻⁵	1,05x10 ⁻²	ISG15, bUBP43, UBA7
PB	GO:0006955 - immune response	1,35x10 ⁻⁴	1,52x10 ⁻²	GBP5, LOC512486, DMB, RSAD2, OAS2, GBP4, PSMB8
FM	GO:0019001 - guanyl nucleotide binding	1,74x10 ⁻³	1,95x10 ⁻²	ENSBTAG00000002416, GBP5, MX2, LOC512486, GBP6, GBP4
FM	GO:0032561 - guanyl ribonucleotide binding	1,66x10 ⁻³	2,17x10 ⁻²	ENSBTAG00000002416, GBP5, MX2, LOC512486, GBP6, GBP4
FM	GO:0005525 - GTP binding	1,50x10 ⁻³	2,34x10 ⁻²	ENSBTAG00000002416, GBP5, MX2, LOC512486, GBP6, GBP4

¹Categoria do Gene Ontology: FM - Função molecular, PB - Processos biológicos, Vias KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes); ²Valor de P ajustado com a metodologia de Benjamini e Hochberg (1995) (FDR).

A Tabela 10 ilustra os resultados da análise de enriquecimento para processos biológicos feita através do *BiNGO/REVIGO* (FDR<0,05). No módulo Salmon foram verificados *clusters* de similaridade dos processos de resposta ao vírus (GO:0009615), ISG15 – conjugação de proteínas (GO:0032020), processo catabólico de proteínas (GO:0030163) e proteólise envolvida no processo catabólico de proteínas celulares (GO:0051603).

Tabela 10 – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Salmon

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	Log10 P-ajust ³	Genes
GO:0009615	<i>response to virus</i>	2,44x10 ⁻²	-1,6126	<i>RSAD2, MX2, ISG15</i>
GO:0032020	<i>ISG15-protein conjugation</i>	4,65x10 ⁻⁶	-5,3325	<i>bUBP43, UBA7, ISG15</i>
GO:0030163	<i>protein catabolic process</i>	3,04x10 ⁻²	-1,5171	<i>PSMB8, bUBP43, UBA7, ISG15</i>
GO:0044265	<i>cellular macromolecule catabolic process</i>	4,12x10 ⁻²	-1,3851	<i>PSMB8, bUBP43, UBA7, ISG15</i>
GO:0051603	<i>proteolysis involved in cellular protein catabolic process</i>	2,44x10 ⁻²	-1,6126	<i>PSMB8, bUBP43, UBA7, ISG15</i>
GO:0044257	<i>cellular protein catabolic process</i>	2,44x10 ⁻²	-1,6126	<i>PSMB8, bUBP43, UBA7, ISG15</i>

¹Identificação do termo *Gene Ontology* (GO); ²valor de P ajustado a uma taxa de falsos positivos (FDR) de 5%; ³Log 10 do P ajustado. Os termos que aparecem em negrito são os mais representativos dentro dos *clusters* de similaridade semântica, os termos redundantes aparecem sem destaque, conforme análise no REVIGO.

O gene *ISG15* (*Interferon stimulated gene 15*), presente em quatro, dos cinco processos biológicos encontrados, codifica uma proteína tipo ubiquitina (*ubiquitin-like protein* – UBL) que é fortemente induzida por interferon tipo 1 (IFN- α e β) e lipossacarídeos (DURFEE et al., 2010; GIANNAKOPOULOS et al., 2005; OURA et al., 2006). Três funções têm sido atribuídas a esta proteína, atividade como citocina extracelular, conjugação de proteínas e atividade antiviral (GIANNAKOPOULOS et al., 2005).

Assim como citado anteriormente, a ubiquitinação é uma modificação pós-traducional de proteínas bastante comum, que tem a função de encaminhar proteínas de vida curta para a via de degradação ubiquitina-proteassoma (CHEN et al., 2014; FANG et al., 2001; FANZANI et al., 2012; ZHANG et al., 2015). Gomes et al. (2013)

também identificaram genes relacionados a ubiquitinação e ao sistema ubiquitina-proteassoma influenciando na regulação da AOL e da EGS de bovinos Nelore.

O processo de conjugação de proteínas pela ISG15 (GO:0032020), também citado como *ISGylation*, ocorre pela ação de três enzimas (E1, E2 e E3). A proteína UBE1L (ou UBA7) exerce o papel da E1, a UBCH8 da E2 e, a EFP e a HERC5 da E3. A UBP43 também é importante neste processo, por ser a protease específica na reversão da conjugação proteica pela ISG15 (JEON; YOO; CHUNG, 2010; MALAKHOV et al., 2002; SKAUG; CHEN, 2010; ZHANG; ZHANG, 2011). No presente estudo, os genes *UBA7* e *bUBP43* (*bovine UBP43*), que codificam as proteínas UBA7 e UBP43, foram verificados em três dos PB encontrados, incluindo o de conjugação de proteínas pela ISG15 (GO:0032020).

Este processo de conjugação de proteínas pela ISG15 tem como objetivo interromper a função da proteína conjugada (proteína-alvo). O sistema ISG15, que faz parte da resposta imune-inata, tem como alvo proteínas celulares recém-sintetizadas, e no caso de uma infecção viral as proteínas virais tornam-se os alvos principais deste sistema (DURFEE et al., 2010). Outros papéis do sistema ISG15 são a reorganização do citoesqueleto de actina depois do estímulo pelo IFN, e o bloqueio da ação da ubiquitina protegendo as proteínas da degradação (MALAKHOV et al., 2002).

O gene *RSAD2*, encontrado nos processos de resposta imune (GO:0006955) e resposta ao vírus (GO:0009615), foi previamente abordado nesse estudo relacionado à característica EGS. Segundo Dogan et al. (2013), este gene participa da biossíntese de lipídeos, da formação correta de proteínas relacionadas ao estresse do retículo endoplasmático e, está relacionado à ativação da inflamação em estados de obesidade em humanos e roedores.

A obesidade é definida como um aumento não saudável do tecido adiposo, associado a mudanças patofisiológicas neste tecido, que levam à inflamação crônica. O estado de obesidade modifica o perfil celular de enzimas anti e pró-inflamatórias como citocinas e quimiocinas associadas à resposta imune não somente no tecido adiposo, mas também no fígado, pâncreas, cérebro e músculo (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; SANYAL et al., 2017; WENSVEEN et al., 2015). Warfel et al. (2016) afirmaram que, o excesso de gordura é suficiente para ativar vias de sinalização associadas a inflamação no músculo esquelético, resultando na elevação de quimiocinas quimioatrativas que, por sua vez, aumentam a infiltração de células imunológicas pró-inflamatórias no tecido muscular. Estes achados sugerem que os

genes e PB encontrados no módulo Salmon, relativos à resposta imune, poderiam estar relacionados a EGS dos animais.

Por fim, o módulo Verde-escuro apresentou 20 genes com valores de $MM > 0,7$ ($P < 0,001$) (Tabela 11). Os genes detectados neste módulo não apresentaram enriquecimento funcional significativo pelo DAVID ($FDR < 0,10$) ou mesmo, pelo BiNGO ($FDR < 0,05$).

Tabela 11 – Genes do módulo Verde-escuro com *Module Membership* $> 0,7$ ($P < 0,001$)

Ensembl Gene ID ¹	Gene ²	Descrição	MM ³	P ⁴
ENSBTAG00000001658	AKR1D1	Aldo-keto reductase family 1 member D1	0,9901	$1,44 \times 10^{-36}$
ENSBTAG00000002247	--	E1BE23 - Uncharacterized protein	0,9901	$1,44 \times 10^{-36}$
ENSBTAG00000005941	TRAV8-1	E1BMM5 - Uncharacterized protein	0,9901	$1,44 \times 10^{-36}$
ENSBTAG00000006093	--	F1N0R1 - Uncharacterized protein	0,9901	$1,44 \times 10^{-36}$
ENSBTAG00000006350	SLC22A7	Solute carrier family 22 member 7	0,9901	$1,44 \times 10^{-36}$
ENSBTAG00000009530	--	--	0,9901	$1,44 \times 10^{-36}$
ENSBTAG00000009625	DMBX1	Diencephalon/mesencephalon homeobox 1	0,9901	$1,44 \times 10^{-36}$
ENSBTAG00000010057	GZMB	Granzyme B	0,9901	$1,44 \times 10^{-36}$
ENSBTAG00000011660	MSMB	Microsminoprotein, beta-potassium voltage-gated	0,9901	$1,44 \times 10^{-36}$
ENSBTAG00000016613	KCNH6	Channel subfamily H member 6	0,9901	$1,44 \times 10^{-36}$
ENSBTAG00000019287	FAM81B	Family with sequence similarity 81 member B	0,9901	$1,44 \times 10^{-36}$
ENSBTAG00000023367	--	Novel processed pseudogene	0,9901	$1,44 \times 10^{-36}$
ENSBTAG00000025664	RNASE3	Ribonuclease A Family Member 3	0,9241	$1,00 \times 10^{-18}$
ENSBTAG00000020817	B3GAT2	Beta-1,3-glucuronyltransferase 2	0,8508	$5,03 \times 10^{-13}$
ENSBTAG00000007477	--	F1MMF2 - uncharacterized protein	0,848	$7,21 \times 10^{-13}$
ENSBTAG00000001595	MT1E	Metallothionein	0,8388	$2,18 \times 10^{-12}$
ENSBTAG00000008832	CCL1	C-C motif chemokine ligand 1	0,8125	$3,69 \times 10^{-11}$
ENSBTAG00000004218	SYNDIG1L	Synapse differentiation inducing 1 like	0,7490	$7,60 \times 10^{-9}$
ENSBTAG00000007601	--	--	0,7458	$9,57 \times 10^{-9}$
ENSBTAG00000006988	M1AP	Meiosis 1 associated protein	0,7109	$9,20 \times 10^{-8}$

¹Identificação do gene; ²Nome do gene; ³MM = *Module Membership*; ⁴valor de P do MM.

Apesar de não termos encontrado significância para os termos de GO, destacamos alguns genes interessantes deste módulo que podem estar relacionados a AOL e EGS. Entre eles, o gene *AKR1D1* (*Aldo-keto reductase family 1 member D1*), também conhecido como *5 β -redutase*, codifica a proteína citosólica AKR1D1. A proteína AKR1D1 é essencial para o metabolismo de hormônios esteroides (CHEN; JIN; PENNING, 2015; PENNING, 2015; RIZNER; PENNING, 2014). A redução desta proteína inativa os hormônios esteroides, que possuem funções importantes no músculo, como aumento da síntese de proteínas e do metabolismo energético, promovendo o crescimento e aumento da força muscular (CHEN; JIN; PENNING, 2015; FERRANDO et al., 2002; RAMAMANI; ARULDHAS; GOVINDARAJULU, 1999).

O gene *SLC22A7* (*Solute carrier family 22 member 7*), ou *hOAT2* (*Organic Anion Transporter 2*), faz parte da superfamília de carreadores de soluto (SLC). A proteína hOAT2, codificada por este gene, apresenta uma expressão abundante em vários tecidos, e tem como função o transporte de nucleobases, nucleosídeos e nucleotídeos. Fernandes Júnior et al. (2016), identificaram dois genes da família SLC (*SLC38A1* e *SLC38A2*) associados a AOL em bovinos Nelore. Segundo o grupo, essa família de carreadores de soluto é essencial para o crescimento e proliferação celular. Além disso, a hOAT2 tem particular afinidade pelo cGMP (*cyclic guanosine monophosphate*), que atua na regulação do tecido adiposo (HOFFMAN et al., 2015). Sanyal et al. (2017) demonstraram que componentes da sinalização do cGMP participam da regulação do tecido adiposo subcutâneo e visceral em humanos e camundongos obesos. Estes achados enfatizam a importância deste gene nas duas características abordadas no presente estudo.

Outro gene enriquecido neste módulo, o *CCL1* (*C-C motif chemokine ligand 1*) dá origem a uma quimiocina CC secretada por macrófagos ativados por interferon γ e lipossacarídeos (BASSAGANYA-RIERA et al., 2009; EISELE et al., 2015). Bassaganya-Riera et al. (2009) trabalhando com camundongos com deleção específica do PPAR γ (*peroxisome proliferator activated receptor- γ*) nos macrófagos do tecido adiposo, que apresentavam obesidade induzida pela dieta, verificaram maior expressão do *CCL1* nestes animais. O PPAR γ é um regulador da homeostase de ácidos graxos em diversos tipos celulares, que possui ação anti-inflamatória e de regulação metabólica em estados de obesidade (ODEGAARD et al., 2007). Corroborando com Bassaganya-Riera et al. (2009), Warfel et al. (2016) estudando o músculo gastrocnêmio de camundongos alimentados com dietas calóricas,

encontraram a expressão de genes da família de quimiocinas pró-inflamatórias CC no músculo dos animais. Os trabalhos citados fortalecem os resultados do presente estudo, em que o módulo Verde-escuro apresenta correlação positiva tanto com a EGS como com a AOL, apresentando genes que podem atuar na regulação destas características.

6 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo enfatizam a complexidade da regulação gênica do músculo *Longissimus dorsi* de bovinos Nelore associada às características AOL e EGS. Foram identificados 101 genes diferencialmente expressos entre os grupos extremos da AOL. Estes genes foram enriquecidos para vias metabólicas e processos biológicos envolvidos na diferenciação e proliferação de células musculares, *turnover* proteico e hipertrofia; como a via MAPK e os processos de modificação da proteína celular e da macromolécula. Para EGS, foram identificados 18 GDE envolvidos em processos biológicos que participam da regulação positiva ou negativa da adipogênese, biossíntese de lipídeos e crescimento muscular. Foram também identificados 37 módulos de genes associados à ambas características. Destes, três módulos foram associados significativamente à EGS. Esses módulos foram enriquecidos para vias metabólicas e, diversos processos biológicos, funções moleculares e componentes celulares; destacando-se vias e processos relacionados ao *turnover* proteico, manutenção e reparo das fibras musculares, transmissão da força para contração muscular e resposta à inflamação relacionada a obesidade. Esses resultados auxiliam a compreender melhor os diversos processos moleculares envolvidos na deposição muscular e de gordura de cobertura, características de carcaça economicamente importantes para a produção da carne bovina.

Referências

- ABERLE, E. D.; FORREST, J. C.; GERRARD, D. E.; MILLS, E. W. **Principles of meat science**. 5th ed. Iowa: Kendall Hunt, 2012.
- AIZAWA, K.; IEMITSU, M.; MAEDA, S.; MESAKI, N.; USHIDA, T.; AKIMOTO, T. Endurance exercise training enhances local sex steroidogenesis in skeletal muscle. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, Madison, USA, v. 43, n. 11, p. 2072-2080, Nov. 2011.
- AIZAWA, K.; IEMITSU, M.; MAEDA, S.; OTSUKI, T.; SATO, K.; USHIDA, T.; MESAKI, N.; AKIMOTO, T. Acute exercise activates local bioactive androgen metabolism in skeletal muscle. **Steroids**, San Francisco, USA, v. 75, n. 3, p. 219-223, Mar. 2010.
- ALEXANDRE, P. A.; KOGELMAN, L. J. A.; SANTANA, M. H. A.; PASSARELLI, D.; PULZ, L. H.; FANTINATO-NETO, P.; SILVA, P. L.; LEME, P. R.; STREFEZZI, R. F.; COUTINHO, L. L.; FERRAZ, J. B.; ELER, J. P.; KADARMIDEEN, H. N.; FUKUMASU, H. Liver transcriptomic networks reveal main biological processes associated with feed efficiency in beef cattle. **BMC Genomics**, London, GBR, v. 16, p. 1073-1086, Dec. 2015.
- ANDERS, S.; PYL, P. T.; HUBER, W. HTSeq – a Python framework to work with high-throughput sequencing data. **Bioinformatics**, Oxford, GBR, v. 31, n. 2, p. 166-169, Jan. 2015.
- ANDERSSON, L. Genetic dissection of phenotypic diversity on farm animals. **Nature Reviews Genetics**, London, GBR, v. 2, n. 2, p. 130-138, Feb. 2001.
- ANDERSSON, L.; GEORGES, M. Domestic-animal genomics: deciphering the genetics of complex traits. **Nature Reviews Genetics**, London, GBR, v. 5, n. 3, p. 202-212, Mar. 2004.
- ANGUS, L. M.; CHAN, R. Y. Y.; JASMIN, B. J. Role of intronic E- and N-box motifs in the transcriptional induction of the acetylcholinesterase gene during myogenic differentiation. **The Journal of Biological Chemistry**, Maryland, USA, v. 276, n. 20, p. 17603-17609, May 2001.
- AOKI, K.; OGATA, Y.; SHIBATA, D. Approaches for extracting practical information from gene co-expression networks in plant biology. **Plant Cell Physiology**, Kyoto, JPN, v. 48, n. 3, p. 381-390, Mar. 2007.
- ARAKI, N. Role of microtubules and myosins in Fc gamma receptor-mediated phagocytosis. **Frontiers in Bioscience**, Tampa, USA, v. 11, p. 1479-1490, May 2006.
- ARTILHEIRO, P. P.; BARBOSA, J. L. P.; FERNANDES, K. P. S.; OLIVEIRA, T. S.; BUSSADORI, S. K.; MESQUITA-FERRARI, R. A. Análise comparativa dos efeitos do ultrassom terapêutico e laser de baixa potência sobre a proliferação de células musculares durante a diferenciação celular. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, BRA, v. 25, n. 1, p. 21-29, Jan./Mar. 2012.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNE.

Perfil da Pecuária no Brasil: Relatório Anual 2016. São Paulo, SP: ABIEC, 2016.

Disponível em <<http://www.abiec.com.br/Sumario.aspx>>. Acesso em: 20 nov. 2016.

ATTRAMADAL, H.; ARRIZA, J. L.; AOKI, C.; DAWSON, T. M.; CODINA, J.; KWATRA, M. M.; SNYDER, S. H.; CARON, M. G.; LEFKOWITZ, R. J. β -Arrestin 2, a novel member of the Arrestin/ β -Arrestin gene family. **The Journal of Biological Chemistry**, Maryland, USA, v. 267, n. 25, p. 17882-17890, Sep. 1992.

BALDWIN VI, R. L.; LI, R. W.; LI, C.; THOMSON, J. M.; BEQUETTE, B. J. Characterization of the *longissimus lumborum* transcriptome response to adding propionate to the diet of growing Angus beef steers. **Physiological Genomics**, Bethesda, USA, v. 44, n. 10, p. 543-550, May 2012.

BARKER, J.; LIU, J-P.; ROBERTSON, E. J.; EFSTRATIADIS, A. Role of Insulin-like Growth Factors in embryonic and postnatal growth. **Cell**, Cambridge, GBR, v. 75, n. 1, p. 73-82, Oct. 1993.

BASSAGANYA-RIERA, J.; MISYAK, S.; GURI, A. J.; HONTECILLAS, R. PPAR γ is highly expressed in F4/80^{hi} adipose tissue macrophages and dampens adipose-tissue inflammation. **Cell Immunology**, New York, USA, v. 258, n. 2, p. 138-146, May 2009.

BELL, R. A. V.; AL-KHALAF, M.; MEGENEY, L. A. The beneficial role of proteolysis in skeletal muscle growth and stress adaptation. **Skeletal Muscle**, London, GBR, v. 6, p. 16-28, Apr. 2016.

BENJAMINI, Y.; HOCHBERG, Y. Controlling the False Discovery Rate: a practical and powerful approach to multiple testing. **Journal of the Royal Statistical Society**, London, GBR, v. 57, n. 1, p. 289-300, 1995.

BERGEN, R. D.; MCKINNON, J. J.; CHRISTENSEN, D. A.; KOHLE, N. Prediction of lean yield in yearling bulls using real-time ultrasound. **Canadian Journal of Animal Science**, Ottawa, CAN, v.76, n.3, p.305-311, Sep. 1996.

BIANCHINI, W.; SILVEIRA, A. C.; ARRIGONI, M. B.; JORGE, A. M.; MARTINS, C. L.; RODRIGUES, E. Crescimento e características de carcaça de bovinos superprecoce Nelore, Simental e mestiços. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, Salvador, BRA, v. 9, n. 3, p. 554-564, Jul./Set. 2008.

BIANCHINI, W.; SILVEIRA, A. C.; JORGE, A. M.; ARRIGONI, M. B.; MARTINS, C. L.; RODRIGUES, E.; HADLICH, J. C.; ANDRIGHETTO, C. Efeito do grupo genético sobre as características de carcaça e maciez da carne fresca e maturada de bovinos superprecoces. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, BRA, v. 36, n. 6, p. 2109-2117, Nov./Dec. 2007.

BLOM, N.; SICHERITZ-PONTÉN, T.; GUPTA, R.; GAMMELTOFT, S.; BRUNAK, S. Prediction of post-translational glycosylation and phosphorylation of proteins from the amino acid sequence. **Proteomics**, Weinheim, GER, v. 4, n. 6, p. 1633-1649, Jun. 2004.

BLOTNICK, E.; ANGLISTER, L. Exercise modulates synaptic acetylcholinesterase at neuromuscular junctions. **Neuroscience**, Oxford, GBR, v. 319, p. 221-232, Apr. 2016.

BONIN, M. N.; FERRAZ, J. B. S.; ELER, J. P.; REZENDE, F. M.; CUCCO, D. C.; CARVALHO, M. E.; SILVA, R. C. G.; GOMES, R. C.; OLIVEIRA, E. C. M. Sire effects on carcass and meat quality traits of young Nellore bulls. **Genetics and Molecular Research**, Ribeirão Preto, BRA, v. 13, n. 2, p. 3250-3264, Apr. 2014.

BONIN, M. N.; FERRAZ, J. B. S.; PEDROSA, V. B.; SILVA, S. L.; GOMES, R. C.; CUCCO, D. C.; SANTANA, M. H. A.; CAMPOS, J. H. A.; BARBOSA, V. N.; CASTRO, F. S. F.; NOVAIS, F. J.; OLIVEIRA, E. C. M. Visual body-scores selection and its influence on body size and ultrasound carcass traits in Nellore cattle. **Journal of Animal Science**, Champaign, USA, v. 93, n. 12, p. 5597-5606, Dec. 2015.

BROWN, G. C.; NEHER, J. J. Eaten alive! Cell death by primary phagocytosis: 'phagoptosis'. **Trends in Biochemical Sciences**, Cambridge, GBR, v. 37, n. 8, p. 325-332, Aug. 2012.

BUCKINGHAM, M. Skeletal muscle formation in vertebrates. **Current Opinion in Genetics & Development**, London, GBR, v. 11, n. 4, p. 440-448, Aug. 2001.

BUCKINGHAM, M.; MONTARRAS, D. Skeletal muscle stem cells. **Current Opinion in Genetics & Development**, London, GBR, v. 18, n. 4, p. 330-336, Aug. 2008.

BURDEN, C. J.; QURESHI, S. E.; WILSON, S. R. Error estimates for the analysis of differential expression from RNA-Seq count data. **PeerJ**, San Francisco, USA, v. 2, p. 576-601, Sep. 2014.

BURROW, H. M.; MOORE, S. S.; JOHNSTON, D. J.; BARENDSE, W.; BINDON, B. M. Quantitative and molecular genetic influences on properties of beef: a review. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, Melbourne, AUS, v. 41, n. 7, p. 893-919, Oct. 2001.

CAIERÃO, Q. M.; TEODORI, R. M.; MINAMOTO, V. B. A influência da imobilização sobre o tecido conjuntivo muscular: uma revisão. **Fisioterapia em Movimento**, Curitiba, BRA, v. 20, n. 3, p. 87-92, Jul./Set. 2007.

CÁNOVAS, A.; RINCON, G.; ISLAS-TREJO, A.; WICKRAMASINGHE, S.; MEDRANO, J. SNP discovery in the bovine milk transcriptome using RNA-Seq technology. **Mammalian Genome**, New York, USA, v. 21, n. 11-12, p. 592-598, Dec. 2010.

CANTIN, G. T.; YATES III, J. R. Strategies for shotgun identification of post-translational modifications by mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, New York, USA, v. 1053, n. 1-2, p. 7-14, Oct. 2004.

CAO, X. R.; LILL, N. L.; BOASE, N.; SHI, P. P.; CROUCHER, D. R.; SHAN, H.; QU, J.; SWEEZER, E. M.; PLACE, T.; KIRBY, P. A.; DALY, R. J.; KUMAR, S.; YANG, B. Nedd4 controls animal growth by regulating IGF-1 signaling. **Science Signaling**, Washington, USA, v. 1, n. 38, p. 1-20, Sep. 2008.

CAVALCANTE, A. G. M.; BRUIN, P. F. C. O papel do estresse oxidativo na DPOC: conceitos atuais e perspectivas. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, BRA, v. 35, n. 12, p. 1227-1237, 2009.

CESAR, A. S. M.; REGITANO, L. C. A.; KOLTES, J. E.; FRITZ-WATERS, E. R.; LANNA, D. P. D.; GASPARIN, G.; MOURÃO, G. B.; OLIVEIRA, P. S. N.; REECY, J. M.; COUTINHO, L. L. Putative regulatory factors associated with intramuscular fat content. **Plos One**, San Francisco, USA, v. 10, n.6, p. 1-21, Jun. 2015.

CESAR, A. S. M.; REGITANO, L. C. A.; MOURÃO, G. B.; TULLIO, R. R.; LANNA, D. P. D.; NASSU, R. T.; MUDADO, M. A.; OLIVEIRA, P. S. N.; NASCIMENTO, M. L.; CHAVES, A. S.; ALENCAR, M. M.; SONSTEGARD, T. S.; GARRICK, D. J.; REECY, J. M.; COUTINHO, L. L. Genome-wide association study for intramuscular fat deposition and composition in Nellore cattle. **BMC Genetics**, London, GBR, v. 15, p. 39-53, Mar. 2014.

CESAR, A. S. M.; REGITANO, L. C. A.; POLETI, M. D.; ANDRADE, S. C. S.; TIZIOTO, P. C.; OLIVEIRA, S. N.; FELÍCIO, A. M.; NASCIMENTO, M. L.; CHAVES, A. S.; LANNA, D. P. D.; TULLIO, R. R.; NASSU, R. T.; KOLTES, J. E.; FRITZ-WATERS, E.; MOURÃO, G. B.; ZERLOTINI-NETO, A.; REECY, J. M.; COUTINHO, L. L. Differences in the skeletal muscle transcriptome profile associated with extreme values of fatty acids content. **BMC Genomics**, London, GBR, v. 17, p. 961-976, Nov. 2016.

CHAKRABORTY, C.; SHARMA, A. R.; PATRA, B. C.; BHATTACHARYA, M.; SHARMA, G.; LEE, S-S. MicroRNAs mediated regulation of MAPK signaling pathways in chronic myeloid leukemia. **Oncotarget**, New York, USA, v. 7, n. 27, p. 42683-42697, Jul. 2016.

CHEN, M.; JIN, Y.; PENNING, T. M. In-depth dissection of the P133R mutation in steroid 5 β -reductase (AKR1D1): A molecular basis of bile acid deficiency. **Biochemistry**, Washington, USA, v. 54, n. 41, p. 6343-6351, Oct. 2015.

CHEN, X.; LUO, Y.; JIA, G.; ZHAO, H.; HUANG, Z. The effect of arginine on the Wnt/ β -catenin signaling pathway during porcine intramuscular preadipocyte differentiation. **Food & Function**, Cambridge, GBR, v.8, n.1, p.381-386, Jan. 2017.

CHEN, Z.; BALLAR, P.; FU, Y.; LUO, J.; DU, S.; FANG, S. The E3 ubiquitin ligase gp78 protects against ER stress in zebrafish liver. **Journal of Genetics and Genomics**, Beijing, CHN, v. 41, n. 7, p. 357-368, Jul. 2014.

CHING, T.; HUANG, S.; GARMIRE, L. X. Power analysis and sample size estimation for RNA-Seq differential expression. **RNA**, New York, USA, v. 20, n. 11, p. 1684-1696, Nov. 2014.

CIMELLARO, A.; PERTICONE, M.; FIORENTINO, T. V.; SCIAQUA, A.; HRIBAL, M. L. Role of endoplasmic reticulum stress in endothelial dysfunction. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, Milano, ITA, v. 26, n. 10, p. 863-871, Oct. 2016.

CIRULLI, E.; SINGH, A.; SHIANN, K.; GE, D.; SMITH, J. P.; MAIA, J. M.; HEINZEN, E. L.; GOEDERT, J. J.; GOLDSTEIN, D. B. Screening the human exome: a comparison of whole genome and whole transcriptome sequencing. **Genome Biology**, London, GBR, v. 11, n. 57, p. 57-64, May 2010.

CLIMACO, S. M.; RIBEIRO, E. L. A.; MIZUBUTI, I.; Y.; SILVA, L. D. F.; BARBOSA, M. A. A. F.; RAMOS, B. M. O.; CONSTANTINO, C. Características de carcaça e qualidade da carne de bovinos de corte de quatro grupos genéticos terminados em confinamento. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, BRA, v.40, n.12, p.2291-2798, 2011.

CLOONAN, N.; FORREST, A. R. R.; KOLLE, G.; GARDINER, B. B. A.; FAULKNER, G. J.; BROWN, M. K.; TAYLOR, D. F.; STEPTOE, A. L.; WANI, S.; BETHEL, G.; ROBERTSON, A. J.; PERKINS, A. C.; BRUCE, S. J.; LEE, C. C.; RANADE, S. S.; PECKHAM, H. E.; MANNING, J. M.; MCKERNAN, K. J.; GRIMMOND, S. M. Stem cell transcriptome profiling via massive-scale mRNA sequencing. **Nature Methods**, London, GBR, v. 5, n. 7, p. 613-619, Jul. 2008

CONTINO, G.; AMATI, F.; PUCCI, S.; PONTIERI, E.; PICHIORRI, F.; NOVELLI, A.; BOTTA, A.; MANGO, R.; NARDONE, A. M.; SANGIUOLO, F. C.; CITRO, G.; SPAGNOLI, L. G.; NOVELLI, G. Expression analysis of the gene encoding for the U-box-type ubiquitin ligase UBE4A in human tissues. **Gene**, Amsterdam, NED, v.328, p.69-74, Mar. 2004.

COROMINAS, J.; RAMAYO-CALDAS, Y.; PUIG-OLIVERAS, A.; ESTELLÉ, J.; CASTELLÓ, A.; ALVES, E.; PENA, R. N.; BALLESTER, M.; FOLCH, J. M. Analysis of porcine adipose tissue transcriptome reveals differences in de novo fatty acid synthesis in pigs with divergent muscle fatty acid composition. **BMC Genomics**, London, GBR, v. 14, p. 843-856, Dec. 2013.

CRNE-FINDERLE, N.; PREGELJ, P.; SKETELJ, J. Junctional and extrajunctional acetylcholinesterase in skeletal muscle fibers. **Chemico-Biological Interactions**, Limerick, IRL, v. 157-158, p. 23-27, Dec. 2005.

CROPP, C. D.; KOMORI, T.; SHIMA, J. E.; URBAN, T. J.; YEE, S. W.; MORE, S. S.; GIACOMINI, C. M. Organic Anion Transporter 2 (SLC22A7) is a facilitative transporter of Cgmp. **Molecular Pharmacology**, New York, USA, v. 73, n. 4, p. 1151-1158, Apr. 2008.

CUCCO, D. C. **Estudo genético quantitativo e molecular de características de crescimento e carcaça em bovinos da raça Nelore usando interferência bayesiana**. 2010. 110 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2010.

DAL PAI-SILVA, M.; CARVALHO, R. F. Mecanismos celulares e moleculares que controlam o desenvolvimento e o crescimento muscular. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, BRA, v. 36, p. 21-31, 2007. Suplemento especial.

DE ROBERTIS, E. M. F.; HIB, J. **Bases da biologia celular e molecular**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. v.1, 2001.

DEVONSHIRE, A. S.; SANDERS, R.; WILKES, T. M.; TAYLOR, M. S.; FOY, C. A.; HUGGETT, J. Application of next generation qPCR and sequencing platforms to mRNA biomarker analysis. **Methods**, Orlando, USA, v. 59, n. 1, p. 89-100, Jan. 2013.

DIAKONOVA, M.; BOKOCH, G.; SWANSON, A. Dynamics of cytoskeletal proteins during Fcγ receptor-mediated phagocytosis in macrophages. **Molecular Biology of the Cell**, Bethesda, USA, v. 13, n. 2, p. 402-411, Feb. 2002.

DILEO, M. V.; STRAHAN, G. D.; DEN BAKKER, M.; HOEKENGA, O. A. Weighted Correlation Network Analysis (WGCNA) applied to the tomato fruit metabolome. **Plos One**, San Francisco, USA, v. 6, n. 10, p. 1-10, Oct. 2011.

DINIZ, W. J. S.; COUTINHO, L. L.; TIZIOTO, P. C.; CESAR, A. S. M.; GROMBONI, C. F.; NOGUEIRA, A. R. A.; OLIVEIRA, P. S. N.; SOUZA, M. M.; REGITANO, L. C. A. Iron content affects lipogenic gene expression in the muscle of Nelore beef cattle. **Plos One**, San Francisco, USA, v. 11, n. 8, p. 1-19, Aug. 2016.

DJARI, A.; ESQUERRÉ, D.; WEISS, B.; MARTINS, F.; MEERSSEMAN, C.; BOUSSAHA, M.; KLOP, C.; ROCHA, D. Gene-based single nucleotide polymorphism Discovery in bovine muscle using next-generation transcriptomic sequencing. **BMC Genomics**, London, GBR, v. 14, p. 307-323, May 2013.

DOGAN, A.; LASCH, P.; NEUSCHL, C.; MILLROSE, M. K.; ALBERTS, R.; SCHUGHART, K.; NAUMANN, D.; BROCKMANN, G. A. ATR-FTIR spectroscopy reveals genomic loci regulating the tissue response in high fat diet fed BXD recombinant inbred mouse strains. **BMC Genomics**, London, GBR, v. 14, p. 386-402, Jun. 2013.

DOHERTY, G. J.; MCMAHON, H. T. Mechanisms of Endocytosis. **Annual Review of Biochemistry**, Palo Alto, USA, v. 78, p. 857-902, 2009.

DURFEE, L. A.; LYON, N.; SEO, K.; HUIBREGTSE, J. M. The ISG15 conjugation system broadly targets newly synthesized proteins: implications for the antiviral function of ISG15. **Molecular Cell**, Cambridge, USA, v. 38, n. 5, p. 722-732, Jun. 2010.

EISELE, P. S.; FURRER, R.; BEER, M.; HANDSCHIN, C. The PGC-1 coactivators promote an anti-inflammatory environment in skeletal muscle *in vivo*. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, USA, v. 464, n. 3, p. 692-697, Aug. 2015.

FANG, S.; FERRONE, M.; YANG, C.; JANSEN, J. P.; TIWARI, S.; WEISSMAN, A. M. The tumor autocrine motility factor receptor, gp78, is a ubiquitin protein ligase implicated in degradation from the endoplasmic reticulum. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, Washington, USA, v. 98, n. 25, p. 14422-14427, Dec. 2001.

FANZANI, A.; CONRAADS, V. M.; PENNA, F.; MARTINET, W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. **Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle**, Berlin, GER, v. 3, n. 3, p. 163-179, Sep. 2012.

FERNANDES, T. L.; PEDRINELLI, A.; HERNANDEZ, A. J. Lesão muscular – fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e apresentação clínica. **Revista Brasileira de Ortopedia**, Rio de Janeiro, BRA, v. 46, n. 3, p. 247-255, 2011.

FERNANDES JÚNIOR, G. A.; COSTA, R. B.; CAMARGO, G. M. F.; CARVALHEIRO, R.; ROSA, G. J. M.; BALDI, F.; GARCIA, D. A.; GORDO, D. G. M.; ESPIGOLAN, R.; TAKADA, L.; MAGALHÃES, A. F. B.; BRESOLIN, T.; FEITOSA, F. L. B.; CHARDULO, L. A. L.; OLIVEIRA, H. N.; ALBUQUERQUE, L. G. Genome scan for post-mortem carcass traits in Nellore cattle. **Journal of Animal Science**, Champaign, USA, v. 94, n. 10, p. 4087-4095. Oct. 2016.

FERNANDO; R.; GARRICK, D. **GenSel – User Manual for a portfolio of Genomic Selection related Analyses**. 3. ed. Iowa: Iowa State University, 2009.

FERRANDO, A. A.; SHEFFIELD-MOORE, M.; YECKEL, C. W.; GILKISON, C.; JIANG, J.; ACHACOSA, A.; LIEBERMAN, S. A.; TIPTON, K.; WOLFE, R. R.; URBAN, R. J. Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, USA, v. 282, n. 3, p. E601-E607, Mar. 2002.

FERREIRA, L. A. B.; RADAIC, A.; PUGLIESE, G. O.; VALENTINI, M. B.; OLIVEIRA, M. R.; JESUS, M. B. Endocitose e tráfego intracelular de nanomateriais. **Acta Farmacêutica Portuguesa**, Porto, PRT, v. 3, n. 2, p. 143-154, 2014.

FILKOVÁ, M.; HULEJOVÁ, H.; KUNCOVÁ, K.; PLESTILOVÁ, L.; CEREZO, L. A.; MANN, H.; KLEIN, M.; ZÁMEČNIK, J.; GAY, S.; VENCOVSKÝ, J.; SENOLT, L. Resistin in idiopathic inflammatory myopathies. **Arthritis Research & Therapy**, London, GBR, v. 14, n. 3, p. 111-119, May 2012.

FOSCHINI, R. M. S. A.; RAMALHO, F. S.; BICAS, H. E. A. Células satélites musculares. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, BRA, v. 64, n. 4, p.681-687, 2004.

FULLER, T. F.; GHAZALPOUR, A.; ATEN, J. E.; DRAKE, T. A.; LUSIS, A. J.; HORVATH, S. Weighted gene coexpression network analysis strategies applied to mouse weight. **Mammalian Genome**, New York, USA, v. 18, n. 6-7, p. 463-472, Jul. 2007.

FUXJAGER, M. J.; SCHUPPE, E. R.; HOANG, J.; CHEW, J.; SHAH, M.; SCHLINGER, B. A. Expression of 5 α - and 5 β -reductase in spinal cord and muscle of birds with different courtship repertoires. **Frontiers in Zoology**, London, GBR, v. 13, p. 25-35, Jun. 2016.

GIANNAKOPOULOS, N. V.; LUO, J-K.; PAPOV, V.; ZOU, W.; LENSCHOW, D. J.; JACOBS, B. S.; BORDEN, E. C.; LI, J.; VIRGIN, H. W.; ZHANG, D-E. Proteomic identification of proteins conjugated to ISG15 in mouse and human cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, USA, v. 336, n. 2, p. 496-506, Oct. 2005.

GILLIES, A. R.; LIEBER, R. L. Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix. **Muscle Nerve**, Boston, USA, v. 44, n. 3, p. 318-331, Sep. 2011.

GOEL, P.; MANNING, J. A.; KUMAR, S. NEDD4-2 (NEDD4L): The ubiquitin ligase for multiple. **Gene**, Amsterdam, NED, v. 557, n.1, p.1-10, Feb. 2015.

GOMES, R. C.; SILVA, S. L.; CARVALHO, M. E.; REZENDE, F. M.; PINTO, L. F. B.; SANTANA, M. H. A.; STELLA, T. R.; MEIRELLES, F. V.; ROSSI JÚNIOR, P.; LEME, P. R.; FERRAZ, J. B. S. Protein synthesis and degradation gene SNPs related to feed intake, feed efficiency, growth, and ultrasound carcass traits in Nellore cattle. **Genetics and Molecular Research**, Ribeirão Preto, BRA, v. 12, n. 3, p. 2923-2936, Aug. 2013.

GRAY, J. H.; OWEN, R. P.; GIACOMINI, K. M. The concentrative nucleoside transporter family, SLC28. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, GER, v. 447, n. 5, p. 728-734, Feb. 2004.

GREENBAUM, D.; LUSCOMBE, N. M.; JANSEN, R.; QIAN, J.; GERSTEIN, M. Interrelating different types of genomic data, from proteome to secretome: 'Oming in on function. **Genome Research**, New York, USA, v. 11, n. 9, p. 1463-1468, Sep. 2001.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in Obesity. **Annual Review of Immunology**, Palo Alto, USA, v. 29, p. 415-445, 2011.

HALL, A. Small GTP-binding proteins and the regulation of the actin cytoskeleton. **Annual Review of Cell and Developmental Biology**, Palo Alto, USA, v. 10, p. 31-54, 1994.

HAN, X. H.; JIN, Y-R.; SETO, M.; YOON, J. K. A WNT/ β -Catenin signaling activator, R-spondin, play positive regulatory roles during skeletal myogenesis. **Journal of Biological Chemistry**, Berlin, GER, v. 286, n. 12, p. 10649-10659, Mar. 2011.

HE, H.; LIU, X. Characterization of transcriptional complexity during longissimus muscle development in bovines using high-throughput sequencing. **Plos One**, San Francisco, USA, v. 8, n. 8, p. 1-8, Jun. 2013.

HE, P.; ZHANG, Z.; LIAO, W.; XU, D.; FU, M.; KANG, Y. Screening of gene signatures for rheumatoid arthritis and osteoarthritis based on bioinformatics analysis. **Molecular Medicine Reports**, Athens, GRE, v. 14, n. 2, p. 1587-1593, Jun. 2016.

HEILAND, D. H.; DEMERATH, T.; KELLNER, E.; KISELEV, V. G.; PFEIFER, D.; SCHNELL, O.; STASZEWSKI, O.; URBACH, H.; WEYERBROCK, A.; MADER, I. Molecular differences between cerebral blood volume and vessel size in glioblastoma multiforme. **Oncotarget**, New York, USA, p. 1-11, Aug. 2016.

HENCKEL, P. OKSBJERG, N.; ERLANDSEN, E.; BARTON-GADE, P.; BEJERHOLM, C. Histo- and Biochemical characteristics of the *Longissimus dorsi* muscle in pigs and their relationships to performance and meat quality. **Meat Science**, Barking, GBR, v. 47, n. 3-4, p. 311-321, Nov. 1997.

HINSON, E. R.; CRESSWELL, P. The antiviral protein, viperin, localizes to lipid droplets via its N-terminal amphipathic α -helix. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, Washington, USA, v. 106, n. 48, p. 20452-20457, Dec. 2009.

HOFFMAN, L. S.; ETZRODT, J.; WILLKOMM, L.; SANYAL, A.; SCHEJA, L.; FISCHER, A. W. C.; STASCH, J-P.; BLOCH, W.; FRIEBE, A.; HEEREN, J.; PFEIFER, A. Stimulation of soluble guanylyl cyclase protects against obesity by recruiting brown adipose tissue. **Nature Communications**, London, GBR, v. 6, p.7235-7243, May 2015.

HOPKINS, D. L.; THOMPSON, J. M. Factors contributing to proteolysis and disruption of myofibrillar proteins and the impact on tenderisation in beef and sheep meat. **Australian Journal of Agricultural Research**, Victoria, AUS, v. 53, p. 149-166, Feb. 2002.

HUANG, D. W.; SHERMAN, B. T.; LEMPICKI, R. A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID Bioinformatics Resources. **Nature Protocols**, London, GBR, v. 4, n. 1, p. 44-57, 2009.

HUDSON, N. J.; LYONS, R. E.; REVERTER, A.; GREENWOOD, P. L.; DALRYMPLE, B. P. Inferring the *in vivo* cellular program of developing bovine skeletal muscle from expression data. **Gene Expression Patterns**, Cambridge, GBR, v. 13, n. 3-4, p. 109-125, Mar. 2013.

JENSEN, O. N. Modification-specific proteomics: characterization of post-translational modifications by mass spectrometry. **Current Opinion in Chemical Biology**, London, GBR, v. 8, n. 1, p. 33-41, Feb. 2004.

JEON, Y. J.; YOO, H. M.; CHUNG, C. H. ISG15 and immune diseases. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, GER, v. 1802, n. 5, p. 485-496, May, 2010.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Bases macromoleculares da constituição celular. In: JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. cap. 3, p. 39-62.

KAUFMAN, R. J. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls. **Genes & Development**, New York, USA, v. 13, n. 10, p. 1211-1233, May 1999.

KEREN, A.; TAMIR, Y.; BENGAL, E. The p38 MAPK signaling pathway: A major regulator of skeletal muscle development. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Limerick, USA, v. 252, n. 1-2, p. 224-230, Jun. 2006.

KHAN, T.; MUISE, E. S.; IYENGAR, P.; WANG, Z. V.; CHANDALIA, M.; ABATE, N.; ZHANG, B. B.; BONALDO, P.; CHUA, S.; SCHERER, P. E. Metabolic dysregulation and adipose tissue fibrosis: role of Collagen VI. **Molecular and Cellular Biology**, Washington, USA, v. 29, n. 6, p. 1575-1591, Mar. 2009.

KIM, D.; PERTEA, G.; TRAPNELL, C. PIMENTEL, H.; KELLEY, R. SALZBERG, S. L. TopHat2: accurate alignment of transcriptomes in the presence of insertions, deletions and gene fusions. **Genome Biology**, London, GBR, v. 14, n. 4, p. R36-R48, Apr. 2013.

KIM, K. I.; YAN, M.; MALAKHOVA, O.; LUO, J-K.; SHEN, M-F.; ZOU, W.; DE LA TORRE, J. C.; ZHANG, D-E. Ube1L and protein ISGylation are not essential for Alpha/Beta Interferon signaling. **Molecular and Cellular Biology**, Washington, USA, v. 26, n. 2, p. 472-479, Jan. 2006.

KIZILKAYA, K.; GARRICK, D. J.; FERNANDO, R. L.; MESTAV, B.; YILDIZ, M. A. Use of linear mixed models for genetic evaluation of gestation length and birth weight allowing for heavy-tailed residual effects. **Genetic Selection Evolution**, London, GBR v. 42, p. 26-38, 2010.

KJAER, M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. **Physiological Reviews**, Bethesda, USA, v. 84, n. 2, p. 649-698, Apr. 2004.

KOOHMARAIE, M. Role of the neutral proteinases in post-mortem muscle protein degradation and meat tenderness. In: 45th RECIPROCAL MEAT CONFERENCE, 45., 1992, Fort Collins. **Proceedings...** Chicago: National Live Stock and Meat Board, 1992. p. 63-74.

KOOHMARAIE, M.; GEESINK, G. H. Contribution of post-mortem muscle biochemistry to the delivery of consistent meat quality with particular focus on the calpain system. **Meat Science**, Barking, USA, v. 74, n. 1, p. 34-43, Sep. 2006.

KRAGSTRUP, T. W.; KJAER, M.; MACKEY, A. L. Structural, biochemical, cellular, and functional changes in skeletal muscle extracellular matrix with aging. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, Copenhagen, DEN, v. 21, n. 6, p. 749-757, Dec. 2011.

LANGFELDER, P.; HORVATH, S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. **BMC Bioinformatics**, London, GBR, v. 9, p. 559-571, Dec. 2008.

LARZUL, C.; LEFAUCHEUR, L.; ECOLAN, P.; GOGUÉ, J.; TALMANT, A.; SELLIER, P.; LE ROY, P.; MONIN, G. Phenotypic and genetic parameters for Longissimus muscle fiber characteristics in relation to growth, carcass, and meat quality traits in Large White pigs. **Journal of Animal Science**, Champaign, USA, v. 75, n. 12, p. 3126-3137, Dec. 1997.

LAU, K. M.; GONG, G. W. A.; XU, M. L.; LAM, C. T. W.; ZHANG, L. M. L.; BI, C. W. C.; CUI, D.; CHENG, A. W. M.; DONG, T. T. X.; TSIM, K. W. K.; LIN, H. Transcriptional activity of acetylcholinesterase gene is regulated by DNA methylation during C2C12 myogenesis. **Brain Research**, Amsterdam, NED, v. 1642, p. 114-123, Jul. 2016.

LAWRIE, R. A. A estrutura e o crescimento do músculo. In: LAWRIE, R. A. **Ciência da Carne**. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 3, p. 51-78.

LEMIÈRE, J.; VALENTINO, F.; CAMPILLO, C.; SYKES, C. How cellular membrane properties are affected by the actin cytoskeleton. **Biochimie**, Paris, FRA, v. 130, p. 33-40, Nov. 2016.

LI, H-X.; LUO, X.; LIU, R-X.; YANG, Y-J.; YANG, G-S. Roles of Wnt/ β -catenin signaling in adipogenic differentiation potencial of adipose-derived mesenchymal stem cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Limerick, USA, v.291, n.1-2, p.116-124, Sep. 2008.

LI, X.; LIU, Z.; LI, W.; SUN, N.; XU, Y.; XIE, Z.; ZHANG, K. PTPRR regulates ERK desphosphorylation in depression mice model. **Journal of Affective Disorders**, Philadelphia, USA, v. 193, p. 233-241, Mar. 2016.

LIANG, Q.; MOLKENTIN, J. D. Redefining the roles of p38 and JNK signaling in cardiac hypertrophy: dichotomy between cultured myocytes and animal models. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, New York, USA, v. 35, n. 12, p. 1385-1394, Dec. 2003.

LIN, H-Q.; CHOI, R.; CHAN, K-L.; IP, D.; TSIM, K. W. K.; WAN, D. C. C. Differential gene expression profiling on the muscle of acetylcholinesterase knockout mice: A preliminary analysis. **Chemico-Biological Interactions**, Limerick, IRL, v. 187, n. 1-3, p. 120-123, Sep. 2010.

LISTER, R.; O'MALLEY, R. C.; TONTI-FILIPPINI, J.; GREGORY, B. D.; BERRY, C. C.; MILLAR, A. H.; ECKER, J. R. Highly integrated single-base resolution maps of the epigenome in Arabidopsis. **Cell**, Cambridge, GBR, v. 133, n. 3, p. 523-536, May 2008.

LOPES, L. S.; LADEIRA, M. M.; MACHADO NETO, O. R.; PULINO, P. V. R.; CHIZZOTTI, M. L.; RAMOS, E. M.; OLIVEIRA, D. M. Características de carcaça e cortes comerciais de tourinhos Red Norte e Nelore terminados em confinamento. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, BRA, v. 41, n. 4, p. 970-977, Abr. 2012.

LOVE, M. I.; HUBER, W.; ANDERS, S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. **Genome Biology**, London, GBR, v. 15, n. 12, p. 550-570, 2014.

LUCHIARI FILHO, A. **Pecuária da carne bovina**. 1. ed. São Paulo: LinBife. 2000.

LUTTRELL, L. M.; LEFKOWITZ, R. J. The role of β -arrestins in the termination and transduction of G-protein-coupled receptor signals. **Journal of Cell Science**, London, GBR, v. 115, n. 3, p. 455-465, Feb. 2002.

MAERE, S.; HEYMANS, K.; KUIPER, M. BiNGO: a Cytoscape plugin to assess overrepresentation of Gene Ontology categories in Biological Networks. **Bioinformatics**, [S. l.], v. 21, n. 16, p. 3448-3449, Aug. 2005.

MAIA, M. O.; SUSIN, I.; PIRES, A. V.; GENTIL, R. S.; FERREIRA, E. M.; MENDES, C. Q.; ALENCAR, S. M. Growth, carcass characteristics, chemical composition and fatty acid profile of the *longissimus dorsi* muscle in goat kids fed diets with castor oil. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, BRA, v.41, n.11, p.2343-2349, 2012.

MALAKHOV, M. P.; MALAKHOVA, O. A.; KIM, K. I.; RITCHIE, K. J.; ZHANG, D-E. UBP43 (USP18) Specifically removes ISG15 from conjugated proteins. **The Journal of Biology Chemistry**, Maryland, USA, v. 277, n. 12, p. 9976-9981, Mar. 2002.

MALTIN, C.; BALCERZAK, D.; TILLEY, R.; DELDAY, M. Determinants of meat quality: tenderness. **Proceedings of the Nutrition Society**, London, GBR, v. 62, n. 2, p. 337-347, May 2003.

MALTIN, C. A.; DELDAY, M. I.; SINCLAIR, K. D.; STEVEN, J.; SNEDDON, A. A. Impact of manipulations of myogenesis in utero on the performance of adult skeletal muscle. **Reproduction**, [S. l.], v.122, n.3, p.359-374, Sep. 2001.

MANN, M.; JANSEN, O. N. Proteomic analysis of post-translational modifications. **Nature Biotechnology**, New York, USA, v. 21, n. 3, p. 255-261, Mar. 2003.

MARTINEAU, L. C.; GARDINER, P. F. Insight into skeletal muscle mechanotransduction: MAPK activation is quantitatively related to tension. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, USA, v. 91, n. 2, p. 693-702, Aug. 2001.

MARTIRE, S.; NAVONE, N. D.; MONTAROLO, F.; PERGA, S.; BERTOLOTTO, A. A gene expression study denies the ability of 25 candidate biomarkers to predict the interferon-beta treatment response in multiple sclerosis patients. **Journal of Neuroimmunology**, Amsterdam, GER, v. 292, p. 34-39, Mar. 2016.

MASSOULIÉ, J. The origin of the molecular diversity and functional anchoring of cholinesterases. **Neurosignals**, Basel, CHN, v. 11, n. 3, p. 130-143, May/Jun. 2002.

MAY, R. C.; CARON, E.; HALL, A.; MACHESKY, L. M. Involvement of the Arp2/3 complex in phagocytosis mediated by Fc γ R or CR3. **Nature Cell Biology**, London, GBR, v. 2, n. 4, p. 246-248, Apr. 2000.

MEDRANO, J. F.; RINCON, G.; ISLAS-TREJO, A. Comparative analysis of bovine milk and mammary gland transcriptome using RNA-Seq. In: WORLD CONGRESS OF GENETICS APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION, 9., 2010, Leipzig, GER. **Proceedings...** Leipzig, 2010.

MEISTER, M.; TOMASOVIC, A.; BANNING, A.; TIKKANEN, R. Mitogen-Activated Protein (MAP) kinase scaffolding proteins: a recount. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, SUI, v. 14, n. 3, p. 4854-4884, Mar. 2013.

MEUWISSEN, T. H. E.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. **Genetics**, Austin, USA, v. 157, n. 4, p. 1819-1829, Apr. 2001.

MIZUSHIMA, N.; KOMATSU, M. Autophagy: Renovation of cells and tissues. **Cell**, Cambridge, GBR, v. 147, n. 4, p. 728-741, Nov. 2011.

MONAMI, G.; EMILIOZZI, V.; MORRIONE, A. Grb10/Nedd4-Mediated multiubiquitination of the Insulin-Like Growth Factor Receptor regulates receptor internalization. **Journal of Cellular Physiology**, Philadelphia, USA, v. 216, n. 2, p. 426-437, Aug. 2008.

MORTAZAVI, A.; WILLIAMS, B. A.; MCCUE, K.; SCHAEFFER, L.; WOLD, B. Mapping and quantifying mammalian transcriptomes by RNA-Seq. **Nature Methods**, New York, USA, v. 5, n. 7, p. 621-628, Jul. 2008.

MOSER, D. W.; BERTRAND, J. K.; MISZTAL, I.; KRIESE, L. A.; BENYSHEK, L. L. Genetic parameter estimates for carcass and yearling ultrasound measurements in Brangus cattle. **Journal of Animal Science**, Champaign, USA, v.76, n.10, p.2542-2548, Out. 1998.

MOUISEL, E.; BLONDET, B.; ESCOURROU, P.; CHATONNET, A.; MOLGÓ, J.; FERRY, A. Outcome of acetylcholinesterase deficiency for neuromuscular functioning. **Neuroscience Research**, Limerick, USA, v. 55, v. 4, p. 389-396, Aug. 2006.

NAKANISHI, K.; DOHMAE, N.; MORISHIMA, N. Endoplasmic reticulum stress increases myofiber formation *in vitro*. **The FASEB Journal**, Bethesda, USA, v. 21, n. 11, p. 2994-3003, Sep. 2007.

NAKANISHI, K.; KAKIGUCHI, K.; YONEMURA, S.; NAKANO, A.; MORISHIMA, N. Transient Ca²⁺ depletion from the endoplasmic reticulum is critical for skeletal myoblast differentiation. **The FASEB Journal**, Bethesda, USA, v. 29, n. 5, p. 2137-2149, May 2015.

NAKANISHI, K.; SUDO, T.; MORISHIMA, N. Endoplasmic reticulum stress signaling transmitted by ATF6 mediates apoptosis during muscle development. **The Journal of Cell Biology**, New York, USA, v. 169, n. 4, p. 555-560, May 2005.

- NAM, J-S.; TURCOTTE, T. J.; YOON, J. K. Dynamic expression of R-spondin family genes in mouse development. **Gene Expression Patterns**, Amsterdam, NED, v. 7, n. 3, p. 306-312, Jan. 2007.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. Metabolismo das proteínas. In: NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. Porto Alegre: Artmed, 2011. cap. 27, p. 1065-1114.
- NGUYEN, L. K.; KOLCH, W.; KHOLODENKO, B. N. When ubiquitination meets phosphorylation: a systems biology perspective of EGFR/MAPK signaling. **Cell Communication and Signaling**, London, USA, v. 11, p. 52-66, Jul. 2013.
- NOORDMAN, Y. E.; JANSEN, P. A. M.; HENDRICKS, W. J. A. J. Tyrosina-specific MAPK phosphatases and the control of ERK signaling in PC12 cells. **Journal of Molecular Signaling**, London, USA, v. 1, p. 4-14, Nov. 2006.
- ODEGAARD, J. I.; RICARDO-GONZALEZ, R. R.; GOFORTH, M. H.; MOREL, C. R.; SUBRAMANIAN, V.; MUKUNDAN, L.; EAGLE, A. R.; VATS, D.; BROMBACHER, F.; FERRANTE, A. W.; CHAWLA, A. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance. **Nature**, London, GBR, v. 447, n. 7148, p. 1116-1120, Jun. 2007.
- OKSBJERG, N.; GONDRET, F.; VESTERGAARD, M. Basic principles of muscle development and growth in meat-producing mammals as affect by the insulin-like growth factor (IGF) system. **Domestic Animal Endocrinology**, Auburn, USA, v. 27, n. 3, p. 219-240, Oct. 2004.
- OURA, C. A. L.; MCKELLAR, S.; SWAN, D. G.; OKAN, E.; SHIELS, B. R. Infection of bovine cells by the protozoan parasite *Theileria annulata* modulates expression of the ISGylation system. **Cellular Microbiology**, Oxford, GBR, v. 8, n. 2, p. 276-288, Feb. 2006.
- PENNING, T. M. The aldo-keto reductases (AKRs): Overview. **Chemico-Biological Interactions**, Limerick, IRL, v. 234, p. 236-246, Jun. 2015.
- PONSUKSILI, S.; DU, Y.; HADLICH, F.; SIENGDEE, P.; MURANI, E.; SCHWERIN, M.; WIMMERS, K. Correlated mRNAs and miRNAs from co-expression and regulatory networks affect porcine muscle and finally meat properties. **BMC Genomics**, London, GBR, v. 14, p. 533-549, Aug. 2013.
- PONSUKSILI, S.; SIENGDEE, P.; DU, Y.; TRAKOOLJUL, N.; MURANI, E.; SCHWERIN, M.; WIMMERS, K. Identification of common regulators of genes in co-expression networks affecting muscle and meat properties. **Plos One**, San Francisco, USA, v. 10, n. 4, p. 1-18, Apr. 2015.
- PRADO, C. S.; PÁDUA, J. T.; CORRÊA, M. P. C.; FERRAZ, J. B. S.; MIYAGI, E. S.; RESENDE, L. S. Comparação de diferentes métodos de avaliação da área de olho de lombo e cobertura de gordura em bovinos de corte. **Ciência Animal Brasileira**, Goiás, BRA, v. 5, n. 3, p. 141-149, Jul./Set. 2004.

RAMAMANI, A.; ARULDHAS, M. M.; GOVINDARAJULU, P. Impact of testosterone and estradiol on region specificity of skeletal muscle-ATP, creatine phosphokinase and myokinase in male and female Wistar rats. **Acta Physiologica Scandinavica**, Stockholm, SWE, v. 166, n. 2, p. 91-97, Jun. 1999.

REHFELDT, C.; FIELDLER, I.; DIETL, G.; ENDER, K. Myogenesis and postnatal skeletal muscle cell growth as influenced by selection. **Livestock Production Science**, Amsterdam, NED, v. 66, n. 2, p. 177-188, Oct. 2000.

REIS, E. P.; PAIXÃO, D. M.; BRUSTOLINI, O. J. B.; SILVA, F. F.; SILVA, W.; ARAÚJO, F. M. G.; SALIM, A. C. M.; OLIVEIRA, G.; GUIMARÃES, E. F. Expression of myogenes in *longissimus dorsi* muscle during prenatal development in commercial and local Piau pigs. **Genetics and Molecular Biology**, Ribeirão Preto, BRA, v. 39, n. 4, p. 589-599, Oct./Dec. 2016.

RESTLE, J.; ALVES FILHO, D. C.; FATURI, C.; ROSA, J. R. P.; PASCOAL, L. L.; BERNARDES, R. A. C.; KUSS, F. Desempenho na fase de crescimento de machos bovinos inteiros ou castrados de diferentes grupos genéticos. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, BRA, v. 29, n. 4, p. 1036-1043, Jul./Ago. 2000.

RIDGEWAY, A. G.; SKERJANC, I. S. Pax3 is essential for skeletal myogenesis and the expression of Six1 and Eya2. **The Journal of Biological Chemistry**, Maryland, USA, v. 276, n. 1, p. 19033-19039, Jun. 2001.

RIZNER, T. L.; PENNING, T. M. Role of aldo-keto reductase family 1 (AKR1) enzymes in human steroid metabolism. **Steroids**, San Francisco, USA, v. 79, p. 49-63, Jan. 2014.

RON, D. Translational control in the endoplasmic reticulum stress response. **The Journal of Clinical Investigation**, Michigan, USA, v. 110, n. 10, p. 1383-1388, Nov. 2002.

ROSSI, S. G.; VAZQUEZ, A. E.; ROTUNDO, R. L. Local control of acetylcholinesterase gene expression. In multinucleated skeletal muscle fibers: Individual nuclei respond to signals from the overlying plasma membrane. **The Journal of Neuroscience**, Oxford, GBR, v. 20, n. 3, p. 919-928, Feb. 2000.

SANDRI, M. Protein breakdown in muscle wasting: Role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, [S. l.], v. 45, n. 10, p. 2121-2129, Oct. 2013.

SANYAL, A.; NAUMANN, J.; HOFFMANN, L. S.; CHABOWSKA-KITA, A.; EHRLUND, A.; SCHLITZER, A.; ARNER, P.; BLUHER, M.; PFEIFER, A. Interplay between Obesity-Induced Inflammation and cGMP signaling in White adipose tissue. **Cell Reports**, Cambridge, GBR, v. 18, n. 1, p. 225-236, Jan. 2017.

SARIS, C. G. J.; HORVATH, S.; VAN VUGHT, P. W. J.; VAN ES, M. A.; BLAUW, H. M.; FULLER, T. F.; LANGFELDER, P.; DEYOUNG, J.; WOKKE, J. H. J.; VELDINK, J. H.; VAN DEN BERG, L. H.; OPHOFF, R. A. Weighted gene co-expression network analysis of the peripheral blood from Amyotrophic Lateral Sclerosis patients. **BMC Genomics**, London, GBR, v. 10, p. 405-420, Aug. 2009.

SATO, K.; IEMITSU, M. Exercise and sex steroid hormones in skeletal muscle. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, Oxford, GBR, v. 145, p. 200-205, Jan. 2015.

SATO, K.; IEMITSU, M.; AIZAWA, K.; AJISAKA, R. Testosterone and DHEA activate the glucose metabolism-related signaling pathway in skeletal muscle. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, USA, v. 294, n. 5, p. E961-E968, May 2008.

SATO, K.; IEMITSU, M.; MATSUTANI, K. KURIHARA, T.; HAMAOKA, T.; FUJITA, S. Resistance training restores muscle sex steroid hormone steroidogenesis in older men. **The FASEB Journal**, Bethesda, USA, v. 28, n. 4, p. 1891-1897, Apr. 2014

SCHURCH, N.; SCHOFIELD, P.; GIERLINSKI, M.; COLE, C.; SHERSTNEV, A.; SINGH, V.; WROBEL, N.; GHARBI, K.; SIMPSON, G. G.; OWEN-HUGHES, T.; BLAXTER, M.; BARTON, G. J. How many biological replicates are needed in an RNA-seq experiment and which differential expression tool should you use? **RNA**, New York, USA, v. 22, n. 6, p. 839-851, Jun. 2016.

SENDER, E.; JOHNSON, G. D.; KRAWETZ, S. A. Local and global factor affecting RNA sequencing analysis. **Analytical Biochemistry**, New York, USA, v. 419, n. 2, p. 317-322, Dec. 2011.

SEO, J-Y.; YANEVA, R.; CRESSWELL, P. Viperin: a multifunctional, interferon-inducible protein that regulates virus replication. **Cell Host Microbe**, Cambridge, GBR, v. 10, n. 6, p. 534-539, Dec. 2011.

SHANNON, P.; MARKIEL, A.; OZIER, O.; BALIGA, N. S.; WANG, J. T.; RAMAGE, D.; AMIN, N.; SCHIWIKOWSKI, B.; IDEKER, T. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. **Genome Research**, New York, USA, v. 13, n. 11, p. 2498-2504, Nov. 2003.

SHI, G-X.; MAO, W-W.; ZHENG, X-F.; JIANG, L-S. The role of R-spondins and their receptors in bone metabolism. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, Oxford, GBR, v. 122, n. 2, p. 93-100, Nov. 2016.

SKAUG, B.; CHEN, Z. J. Emerging role of ISG15 in antiviral immunity. **Cell**, Cambridge, GBR, v. 143, n. 2, p. 187-190, Oct. 2010.

SOSNICKI, A. A.; NEWMAN, S. The support of meat value chains by genetic technologies. **Meat Science**, Barking, GBR, v. 86, n. 1, p. 129-137, Sep. 2010.

SOYSAL, P.; ISIK, A. T.; STUBBS, B.; SOLMI, M.; VOLPE, M.; LUCHINI, C.; D'ONOFRIO, G.; PILOTTO, A.; MANZATO, E.; SERGI, G.; SCHOFIELD, P.; VERONESE, N. Acetylcholinesterase inhibitors are associated with weight loss in older people with dementia: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, London, GBR, v. 87, n. 12, p. 1368-1374, Dec. 2016.

SU, P. H.; LIN, Y. W.; HUANG, R. L.; LIAO, Y. P.; LEE, H. Y.; WANG, H. C.; CHAO, T. K.; CHEN, C. K.; CHAN, M. W. Y.; CHU, T. Y.; YU, M. H.; LAI, H. C. Epigenetic silencing of PTPRR activates MAPK signaling, promotes metastasis and serves as a biomarker of invasive cervical cancer. **Oncogene**, Basingstoke, USA, v. 32, n. 1, p. 15-26, Jan. 2013.

SUN, J.; ZHOU, Y.; CAI, H.; LAN, X.; LEI, C.; ZHAO, X.; ZHANG, C.; CHEN, H. Discovery of novel and differentially expressed microRNAs between fetal and adult backfat in cattle. **Plos One**, San Francisco, USA, v. 9, n. 9, p. e90244-e90255, Feb. 2014.

SUPEK, F.; BOSNJAK, M.; SKUNCA, N.; SMUC, T. REVIGO summarizes and visualizes long lists of gene ontology terms. **Plos One**, San Francisco, USA, v. 6, n. 7, p. 1-9, Jul. 2011.

SVERZUT, A. C. M.; CHIMELLI, L. O papel das células satélites nas respostas adaptativas do tecido muscular esquelético. **Revista Fisioterapia e Pesquisa**, São Paulo, BRA, v. 6, n. 2, p. 132-139, Jul./Dez. 1999.

TABERNERO, L.; ARICESCU, A. R.; JONES, E. Y.; SZEDLACSEZ, S. Protein tyrosine phosphatases: structure-function relationships. **FEBS Journal**, Oxford, GBR, v. 275, n. 5, p. 867-882, Mar. 2008.

TANG, A. H.; RANDO, T. A. Induction of autophagy supports the bioenergetic demands of quiescent muscle stem cell activation. **The EMBO Journal**, Heidelberg, GER, v. 33, n. 23, p. 2782-2797, Dec. 2014.

TE PAS, M. F. W.; WIT, A. A. W.; PRIEM, J.; MASSIMO, C.; DAVOLI, R.; RUSSO, V.; POOL, H. Transcriptome expression. Profiles in prenatal pigs in relation to myogenesis. **Journal of Muscle Research and Cell Motility**, London, USA, v. 26, n. 2-3, p. 157-165, Apr. 2005.

TIZIOTO, P. C.; COUTINHO, L. L.; DECKER, J. E.; SCHNABEL, R. D.; ROSA, K. O.; OLIVEIRA, P. S. N.; SOUZA, M. M.; MOURÃO, G. B.; TULLIO, R. R.; CHAVES, A. S.; LANNA, D. P. D.; ZERLOTINI-NETO, A.; MUDADU, M. A.; TAYLOR, J. F.; REGITANO, L. C. A. Global liver gene expression differences in Nelore steers with divergent residual feed intake phenotypes. **BMC Genomics**, London, GBR, v. 16, p. 242-255, Mar. 2015.

TIZIOTO, P. C.; DECKER, J. E.; TAYLOR, J. F.; SCHNABEL, R. D.; MUDADU, M. A.; SILVA, F. L.; MOURÃO, G. B.; COUTINHO, L. L.; THOLON, P.; SONSTEGRAD, T. S.; ROSA, A. N.; ALENCAR, M. M.; TULLIO, R. R.; MEDEIROS, S. R.; NASSU, R. T.; FEIJÓ, G. L. D.; SILVA, L. O. C.; TORRES, R. A.; SIQUEIRA, F.; HIGA, R. H.; REGITANO, L. C. A. Genome scan for meat quality traits in Nelore beef cattle. **Physiological Genomics**, Bethesda, USA, v.45, n.21, p.1012-1020, Nov. 2013.

TIZIOTO, P. C.; MEIRELLES, S. L.; VENERONI, G. B.; TULLIO, R. R.; ROSA, A. N.; ALENCAR, M. M.; MEDEIROS, S. R.; SIQUEIRA, F.; FEIJÓ, G. L. D.; SILVA, L. O. C.; TORRES JUNIOR, R. A. A.; REGITANO, L. C. A. A SNP in *ASAP1* gene is associated with meat quality and production traits in Nelore breed. **Meat Science**, Barking, GBR, v. 92, n. 4, p. 855-857, Dec. 2012.

TRINKAUS, M.; PREGELJ, P.; SKETELJ, J. Reciprocal neural regulation of extrajunctional acetylcholinesterase and collagen Q in rat muscles – The role of calcineurin signaling. **Chemico-Biological Interactions**, Limerick, IRLv. 175, n. 1-3, p. 45-49, Sep. 2008.

TSIM, K. W. K.; CHOI, R. C. Y.; XIE, H. Q.; ZHU, J. T. T.; WING-LEUNG, K.; LAU, F. T. C.; CHU, G. K. Y.; CHEN, V. P.; MOK, M. K. W.; CHEUNG, A. W. H.; BI, C. W. C. Transcriptional control of different subunits of AChE in muscles: Signals triggered by the motor nerve-derived factors. **Chemico-Biological Interactions**, Limerick, IRL, v. 175, n. 1-3, p. 58-63, Sep. 2008.

VON MALTZAHN, J.; CHANG, N. C.; BENTZINGER, C. F.; RUDNICKI, M. A. Wnt signaling in myogenesis. **Trends in Cell Biology**, Cambridge, GBR, v. 22, n. 11, p. 602-609, Nov. 2012.

WAGERS, A. J.; CONBOY, I. M. Cellular and molecular signatures of muscle regeneration: Current concepts and controversies in adult myogenesis. **Cell**, Cambridge, GBR, v. 122, n. 5, p. 659-667, Sep. 2005.

WANG, Z.; GERSTEIN, M.; SNYDER, M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. **Nature Reviews Genetics**, London, GRB, v. 10, n. 1, p. 57-63, Jan. 2009.

WARFEL, J. D.; BERMUDEZ, E. M.; MENDOZA, T. M.; GHOSH, S.; ZHANG, J.; ELKS, C. M.; MYNATT, R.; VANDANMAGSAR, B. Mitochondrial fat oxidation is essential for lipid-induced inflammation in skeletal muscle in mice. **Scientific Reports**, London, GBR, v. 6, p. 37941-37953, Nov. 2016.

WEI, J.; LIANG, B-S. PPM1B and P-IKK β expression levels correlated inversely with rat gastrocnemius atrophy after denervation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, BRA, v. 45, n. 8, p. 681-791, Aug. 2012.

WEI, Y.; TAO, X.; XU, H.; CHEN, Y.; ZHU, L.; TANG, G.; LI, M.; JIANG, A.; SHUAI, S.; MA, J.; JIN, L.; WEN, A.; WANG, Q.; ZHU, G.; XIE, M.; WU, J.; HE, T.; JIANG, Y.; LI, X. Role of miR-181a-5p and endoplasmic reticulum stress in the regulation of myogenic differentiation. **Gene**, Amsterdam, NED, v. 592, n. 1, p. 60-70, Oct. 2016.

WENSVEEN, F. M.; VALENTIC, S.; SESTAN, M.; WESVEEN, T. T.; POLIC, B. The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. **European Journal of Immunology**, Weinheim, GER, v. 45, n. 9, p. 2446-2456, Sep. 2015.

WICKRAMASINGHE, S.; CÁNOVAS, A.; RINCÓN, G.; MEDRANO, J. F. RNA-Sequencing: A tool to explore new frontiers in animal genetics. **Livestock Science**, [S.l.], v. 166, p. 206-216, Aug. 2014.

WILHELM, B. T.; LANDRY, J-R. RNA-Seq-quantitative measurement of expression through massively parallel RNA-Sequencing. **Methods**, Orlando, USA, v. 48, n. 3, p. 249-257, Jul. 2009.

WILSON, D. E. Application of ultrasound for genetic improvement. **Journal of Animal Science**, Champaign, USA, v. 70, n. 3, p. 973-983, Mar. 1992.

WINDAHL, S. H.; ANDERSSON, N.; BORJESSON, A. E.; SWANSON, C.; SVENSSON, J.; MOVÉRARE-SKRTIC, S.; SJOGREN, K.; SHAO, R.; LAGERQUIST, M. K.; OHLSSON, C. Reduced bone mass and muscle strength in male 5 α -reductase type 1 inactivated mice. **Plos One**, San Francisco, USA, v. 6, n. 6, p. 1-8, Jun. 2011.

WU, Z.; WOODRING, P. J.; BHAKTA, K. S.; TAMURA, K.; WEN, F.; FERAMISCO, J. R.; KARIN, M.; WANG, J. Y. J.; PURI, P. L. p38 and Extracellular Signal-Regulated Kinases regulate the myogenic program at multiple steps. **Molecular and Cellular Biology**, Washington, USA, v. 20, n. 11, p. 3951-3964, Jun. 2000.

YOKOO, M. J.; ALBUQUERQUE, L. G.; LÔBO, R. B.; BEZERRA, L. A. F.; ARAUJO, F. R. C.; SILVA, J. A. V.; SAINZ, R. D. Genetic and environmental factors affecting ultrasound measures of longissimus muscle area and backfat thickness in Nelore cattle. **Livestock Science**, [S.l.], v. 117, n. 2-3, p. 147-154, Sep. 2008.

YOON, J. K.; LEE, J-S. Cellular signaling and biological functions of R-spondins. **Cellular Signaling**, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 369-377, Feb. 2012.

YOSHIOKA, M.; BOIVIN, A.; YE, P.; LABRIE, F.; ST-AMAND, J. Effects of dihydrotestosterone on skeletal muscle transcriptome in mice measured by serial analysis of gene expression. **Journal of Molecular Endocrinology**, New York, USA, v. 36, n. 2, p. 247-259, Apr. 2006.

YU, M-C.; SU, L-L.; ZOU, L.; LIU, Y.; WU, N.; KONG, L.; ZHUANG, Z-H.; SUN, L.; LIU, H-P.; HU, J-H.; LI, D.; STROMINGER, J. L.; ZANG, J-W.; PEI, G.; GE, B-X. An essential function for β -arrestin 2 in the inhibitory signaling of natural killer cells. **Nature Immunology**, New York, USA, v. 9, n. 8, p. 898-907, Aug. 2008.

ZHANG, B.; HORVATH, S. A general framework for Weighted Gene Co-expression Network Analysis. **Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology**, Berkeley, USA, v. 4, n. 1, Aug. 2005.

ZHANG, D.; ZHANG, D-E. Interferon-stimulated gene 15 and the proteins ISGylation system. **Journal of interferon & cytokine research**, New York, USA, v. 31, n. 1, p. 119-130, Jan. 2011.

ZHANG, T.; XU, Y.; LIU, Y.; YE, Y. gp78 functions downstream of Hrd1 to promote degradation of misfolded proteins of the endoplasmic reticulum. **Molecular Biology of the Cell**, Bethesda, USA, v. 26, n. 24, p. 4438-4450, Dec. 2015.

ZHOU, C.; WANG, Y.; PAN, D.; SUN, Y.; CAO, J. The effect of Cytochalasin B and Jasplakinolide on depolymerization of actin filaments in goose muscles during post-mortem conditioning. **Food Research International**, Essex, GBR, v. 90, p. 1-7, Dec. 2016.

ZOU, X.; BLANK, M. Targeting p38 MAP kinase signaling in cancer through post-translational modifications. **Cancer Letters**, Virginia, USA, v. 384, p. 19-26, Jan. 2007.

Apêndices

APÊNDICE A – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas (P<0,10) dos GDE encontrados entre os grupos baixo e alto GEBV para AOL

(continua)				
Categ ¹	Termo	P	P-ajust ²	Genes
FM	GO:0016881 - acid-amino acid ligase activity	5,40x10 ⁻³	5,06x10 ⁻¹	AMFR, NEDD4, UBE4A, HECTD1, NEDD4L
PB	GO:0034976 - response to endoplasmic reticulum stress	6,30x10 ⁻³	8,67x10 ⁻¹	COL4A3BP, AMFR, CCDC47
PB	GO:0043632 - modification-dependent macromolecule catabolic process	7,50x10 ⁻³	6,99x10 ⁻¹	AMFR, UBE4A, FBXO32, USP34, NEDD4L, USP38
PB	GO:0019941 - modification-dependent protein catabolic process	7,50x10 ⁻³	6,99x10 ⁻¹	AMFR, UBE4A, FBXO32, USP34, NEDD4L, USP38
PB	GO:0051603 - proteolysis involved in cellular protein catabolic process	1,08x10 ⁻²	6,85x10 ⁻¹	AMFR, UBE4A, FBXO32, USP34, NEDD4L, USP38
FM	GO:0016879 - ligase activity, forming carbon-nitrogen bonds	1,09x10 ⁻²	5,12x10 ⁻¹	AMFR, NEDD4, UBE4A, HECTD1, NEDD4L
PB	GO:0044257 - cellular protein catabolic process	1,10x10 ⁻²	5,85x10 ⁻¹	AMFR, NEDD4, FBXO32, USP34, NEDD4L, USP38
PB	GO:0030163 - protein catabolic process	1,49x10 ⁻²	6,18x10 ⁻¹	AMFR, NEDD4, FBXO32, USP34, NEDD4L, USP38
PB	GO:0006470 - protein amino acid dephosphorylation	1,53x10 ⁻²	5,60x10 ⁻¹	PPM1B, PTPN21, PTPRR, EYA2
PB	GO:0006511 - ubiquitin-dependent protein catabolic process	1,53x10 ⁻²	5,60x10 ⁻¹	AMFR, NEDD4, USP34, USP38
PB	GO:0007507 - heart development	1,53x10 ⁻²	5,60x10 ⁻¹	COL4A3BP, NFATC1, HOPX, CSRP3
PB	GO:0070271 - protein complex biogenesis	1,65x10 ⁻²	5,31x10 ⁻¹	AMFR, ENSBTAG00000034182, LNX2, MSTO1, CYBA

APÊNDICE A – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas ($P < 0,10$) dos GDE encontrados entre os grupos baixo e alto GEBV para AOL

(continuação)

Categ ¹	Termo	P	P-ajust ²	Genes
PB	GO:0006461 - protein complex assembly	$1,65 \times 10^{-2}$	$5,31 \times 10^{-1}$	AMFR, ENSBTAG00000034182, LNX2, MSTO1, CYBA
PB	GO:0044265 - cellular macromolecule catabolic process	$2,03 \times 10^{-2}$	$5,60 \times 10^{-1}$	AMFR, UBE4A, FBXO32, USP34, NEDD4L, USP38
PB	GO:0006796 - phosphate metabolic process	$2,25 \times 10^{-2}$	$5,53 \times 10^{-1}$	PIK3R4, NEK9, GPD2, PPM1B, PTPN21, PTPRR, EYA2, FES, TIE1
PB	GO:0006793 - phosphorus metabolic process	$2,25 \times 10^{-2}$	$5,53 \times 10^{-1}$	PIK3R4, NEK9, GPD2, PPM1B, PTPN21, PTPRR, EYA2, FES, TIE1
PB	GO:0016311 - dephosphorylation	$2,41 \times 10^{-2}$	$5,34 \times 10^{-1}$	PPM1B, PTPN21, PTPRR, EYA2
PB	GO:0016567 - protein ubiquitination	$2,60 \times 10^{-2}$	$5,80 \times 10^{-1}$	AMFR, NEDD4, HECTD1
PB	GO:0009057 - macromolecule catabolic process	$3,21 \times 10^{-2}$	$5,95 \times 10^{-1}$	AMFR, NEDD4, FBXO32, USP34, NEDD4L, USP38
PB	GO:0032446 - protein modification by small protein conjugation	$3,61 \times 10^{-2}$	$5,89 \times 10^{-1}$	AMFR, NEDD4, HECTD1
FM	GO:0004721 - phosphoprotein phosphatase activity	$3,72 \times 10^{-2}$	$7,56 \times 10^{-1}$	PPM1B, PTPN21, PTPRR, EYA2
PB	GO:0033554 - cellular response to stress	$3,83 \times 10^{-2}$	$7,14 \times 10^{-1}$	COL4A3BP, AMFR, MSH2, CCDC47, EYA2
FM	GO:0004842 - ubiquitin-protein ligase activity	$4,22 \times 10^{-2}$	$6,45 \times 10^{-1}$	AMFR, NEDD4, HECTD1
FM	GO:0008171 - O-methyltransferase activity	$4,66 \times 10^{-2}$	$8,35 \times 10^{-1}$	PCMTD1, COMT
PB	GO:0070647 - protein modification by small protein conjugation or removal	$4,76 \times 10^{-2}$	$7,82 \times 10^{-1}$	AMFR, NEDD4, HECTD1

APÊNDICE A – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas ($P < 0,10$) dos GDE encontrados entre os grupos baixo e alto GEBV para AOL

(conclusão)				
Categ ¹	Termo	P	P-ajust ²	Genes
KEGG Pathway	<i>bta04010: MAPK signaling pathway</i>	$5,48 \times 10^{-2}$	$7,84 \times 10^{-1}$	<i>MAX, ARRB2, PPM1B, PTPRR, STMN1</i>
PB	<i>GO:0065003 - macromolecular complex assembly</i>	$7,36 \times 10^{-2}$	$7,32 \times 10^{-1}$	<i>AMFR, ENSBTAG00000034182, LNX2, MSTO1, CYBA</i>
PB	<i>GO:0043623 - cellular protein complex assembly</i>	$7,84 \times 10^{-2}$	$7,89 \times 10^{-1}$	<i>ENSBTAG00000034182, MSTO1, CYBA</i>
KEGG Pathway	<i>bta04144: Endocytosis</i>	$7,90 \times 10^{-2}$	$8,12 \times 10^{-1}$	<i>CHMP4A, ARRB2, NEDD4, NEDD4L</i>
FM	<i>GO:0004725 - protein tyrosine phosphatase activity</i>	$8,18 \times 10^{-2}$	$7,69 \times 10^{-1}$	<i>PTPN21, PTPRR, EYA2</i>
PB	<i>GO:0000209 - protein polyubiquitination</i>	$8,40 \times 10^{-2}$	$7,82 \times 10^{-1}$	<i>AMFR, NEDD4</i>
FM	<i>GO:0019787 - small conjugating protein ligase activity</i>	$8,53 \times 10^{-2}$	$5,06 \times 10^{-1}$	<i>AMFR, NEDD4, HECTD1</i>
FM	<i>GO:0000287 - magnesium ion binding</i>	$8,56 \times 10^{-2}$	$8,67 \times 10^{-1}$	<i>PPM1B, COMT, HAACL1, EYA2</i>
PB	<i>GO:0043933 - macromolecular complex subunit organization</i>	$8,66 \times 10^{-2}$	$6,99 \times 10^{-1}$	<i>AMFR, ENSBTAG00000034182, LNX2, MSTO1, CYBA</i>
PB	<i>GO:0006984 - ER-nuclear signaling pathway</i>	$9,90 \times 10^{-2}$	$6,99 \times 10^{-1}$	<i>AMFR, CCDC47</i>

¹Categoria do *Gene Ontology*: FM - Função molecular, PB - Processos biológicos, Vias KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*); ²Valor de P ajustado com a metodologia de Benjamini e Hochberg (1995) (FDR).

APÊNDICE B – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas ($P < 0,10$) dos GDE encontrados entre os grupos baixo e alto GEBV para EGS

Categ¹	Termo	P	P-ajust²	Genes
PB	GO:0042402 - <i>biogenic amine catabolic process</i>	$9,10 \times 10^{-3}$	$6,16 \times 10^{-1}$	IDO1, ACHE
PB	GO:0042219 - <i>cellular amino acid derivative catabolic process</i>	$1,18 \times 10^{-2}$	$4,63 \times 10^{-1}$	IDO1, ACHE
PB	GO:0009310 - <i>amine catabolic process</i>	$4,20 \times 10^{-2}$	$7,78 \times 10^{-1}$	IDO1, ACHE
PB	GO:0006576 - <i>biogenic amine metabolic process</i>	$4,38 \times 10^{-2}$	$6,91 \times 10^{-1}$	IDO1, ACHE
PB	GO:0006575 - <i>cellular amino acid derivative metabolic process</i>	$7,40 \times 10^{-2}$	$8,01 \times 10^{-1}$	IDO1, ACHE

¹Categoria do *Gene Ontology*. PB - Processos biológicos; ²Valor de P ajustado com a metodologia de Benjamini e Hochberg (1995) (FDR).

APÊNDICE C – Identificação dos animais, valores fenotípicos e valores genômicos estimados (GEBV) dos animais selecionados para a análise de redes de co-expressão gênica

(continua)

Animal	AOL¹	GEBV AOL	EGS²	GEBV EGS
1	56,25	-2,13	15,00	1,62
2	73,25	3,22	4,00	-0,79
3	67,50	1,39	7,00	-0,91
4	79,00	0,85	7,00	-1,17
5	69,25	0,50	7,00	-0,83
6	58,75	1,51	15,00	1,63
7	58,00	-0,98	7,00	-0,84
8	80,25	2,69	10,00	0,77
9	54,00	-2,76	9,00	-0,02
10	62,50	2,09	14,00	1,63
11	75,25	1,65	6,00	-0,85
12	48,50	-3,54	9,00	-0,06
13	72,00	4,71	6,00	0,07
14	68,75	2,79	10,00	0,93
15	65,50	-0,44	6,00	-0,79
16	73,25	2,92	15,00	1,19
17	75,00	1,36	12,00	1,00
18	58,75	-2,24	9,00	0,73
19	74,75	0,53	5,00	-0,79
20	59,75	-2,13	11,00	1,10
21	71,00	1,16	5,00	-0,88
22	58,75	-2,51	8,00	0,35
23	79,75	3,47	5,00	-1,06
24	62,00	0,29	4,00	-1,02
25	59,75	-0,10	11,00	0,91
26	55,75	-0,86	11,00	1,48
27	52,00	-2,92	8,00	0,49
28	56,75	1,92	9,00	1,37
29	54,00	-2,19	4,00	0,05
30	56,25	-2,67	4,00	-0,50
31	58,00	-1,40	2,50	-1,03
32	66,20	3,22	4,00	-0,37
33	47,75	-2,40	2,00	-0,75
34	50,75	-3,88	6,00	-0,10
35	42,50	-3,45	6,00	0,31
36	51,25	-2,79	5,00	0,09
37	64,50	2,85	4,00	-0,01
38	63,00	2,53	9,00	0,68
39	52,50	-3,95	8,00	0,60

APÊNDICE C – Identificação dos animais, valores fenotípicos e valores genômicos estimados (GEBV) dos animais selecionados para a análise de redes de co-expressão gênica

(conclusão)

Animal	AOL¹	GEBV AOL	EGS²	GEBV EGS
40	54,25	-1,01	12,00	0,93
41	66,75	3,26	3,50	-0,58
42	65,50	2,90	7,50	0,32
43	47,50	-1,67	10,00	1,04

¹Área de olho de lombo; ²Espessura de gordura subcutânea.

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(continua)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000016152	<i>DAB2</i>	0,9612	1,50x10 ⁻²⁴	ENSBTAG00000021144	<i>PSTPIP1</i>	0,7836	5,21x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000021746	<i>ANXA5</i>	0,9496	2,88x10 ⁻²²	ENSBTAG00000014803	<i>CPZ</i>	0,7834	5,31x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000021955	<i>NPC2</i>	0,9447	1,84x10 ⁻²¹	ENSBTAG00000009216	<i>HVCN1</i>	0,7832	5,40x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000014324	<i>ANTXR2</i>	0,9416	5,40x10 ⁻²¹	ENSBTAG00000014517	<i>KLB</i>	0,7830	5,47x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000002608	<i>SEPT2</i>	0,9395	1,11x10 ⁻²⁰	ENSBTAG00000000830	<i>GPR137B</i>	0,7828	5,57x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000001835	<i>GJA1</i>	0,9393	1,16x10 ⁻²⁰	ENSBTAG00000011257	<i>ASAHI</i>	0,7827	5,62x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000020345	<i>CNN3</i>	0,9377	1,99x10 ⁻²⁰	ENSBTAG00000001224	<i>ATP9B</i>	0,7825	5,74x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000006439	<i>DOCK11</i>	0,9367	2,74x10 ⁻²⁰	ENSBTAG00000012088	<i>FBLN1</i>	0,7825	5,74x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000018463	<i>VIM</i>	0,9364	2,96x10 ⁻²⁰	ENSBTAG00000017375	<i>C4orf32</i>	0,7823	5,82x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000027020	<i>COL5A2</i>	0,9322	1,07x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000004801	<i>PDXDC1</i>	0,7822	5,87x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000015978	<i>ANXA1</i>	0,9291	2,58x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000023144	<i>PTPRC</i>	0,7820	5,98x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000011851	<i>FYN</i>	0,9277	3,76x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000021444	<i>TWIST2</i>	0,7819	6,00x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000002767	<i>GNB4</i>	0,9268	4,84x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000010229	<i>LAMA2</i>	0,7817	6,13x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000003505	<i>DCN</i>	0,9256	6,75x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000001207	<i>SERPINB8</i>	0,7814	6,25x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000020031	<i>PKD2</i>	0,9225	1,48x10 ⁻¹⁸	ENSBTAG00000003752	<i>SLC25A24</i>	0,7811	6,45x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000017753	<i>APP</i>	0,9223	1,58x10 ⁻¹⁸	ENSBTAG00000009157	<i>SLC35B3</i>	0,7810	6,48x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000004587	<i>DUSP6</i>	0,9221	1,67x10 ⁻¹⁸	ENSBTAG00000017808	<i>ARSJ</i>	0,7805	6,73x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000005205	<i>DSE</i>	0,9212	2,09x10 ⁻¹⁸	ENSBTAG00000003418	<i>MSN</i>	0,7805	6,76x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000000897	<i>IQGAP2</i>	0,9184	4,11x10 ⁻¹⁸	ENSBTAG00000006367	<i>CTGF</i>	0,7800	7,04x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000003238	<i>MEOX2</i>	0,9183	4,23x10 ⁻¹⁸	ENSBTAG00000011239	<i>SEC11A</i>	0,7800	7,07x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000003124	<i>HIATL1</i>	0,9176	5,01x10 ⁻¹⁸	ENSBTAG00000011957	<i>CREBL2</i>	0,7800	7,07x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000009315	<i>CDON</i>	0,9172	5,56x10 ⁻¹⁸	ENSBTAG00000007578	--	0,7799	7,09x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000016956	<i>GANAB</i>	0,9143	1,10x10 ⁻¹⁷	ENSBTAG00000017077	<i>CTSL2</i>	0,7799	7,09x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000012342	<i>LIMA1</i>	0,9141	1,15x10 ⁻¹⁷	ENSBTAG00000000133	<i>CD68</i>	0,7797	7,20x10 ⁻¹⁰

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 ($P < 0,001$)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000008300	<i>FN1</i>	0,9128	$1,54 \times 10^{-17}$	ENSBTAG00000011344	--	0,7797	$7,21 \times 10^{-10}$
ENSBTAG00000000184	<i>EIF2AK3</i>	0,9107	$2,47 \times 10^{-17}$	ENSBTAG00000014750	<i>EPB41L4A</i>	0,7796	$7,26 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000022155	<i>FSTL1</i>	0,9102	$2,73 \times 10^{-17}$	ENSBTAG00000011651	<i>HECTD2</i>	0,7789	$7,70 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000011425	<i>PTPRA</i>	0,9093	$3,32 \times 10^{-17}$	ENSBTAG000000025402	<i>IL17D</i>	0,7788	$7,78 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000005161	<i>ATP8B2</i>	0,9091	$3,43 \times 10^{-17}$	ENSBTAG00000017818	<i>MOG</i>	0,7788	$7,78 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000019630	<i>RGL1</i>	0,9079	$4,46 \times 10^{-17}$	ENSBTAG00000008099	<i>CCR5</i>	0,7782	$8,15 \times 10^{-10}$
ENSBTAG00000001057	<i>ARFGAP3</i>	0,9079	$4,48 \times 10^{-17}$	ENSBTAG00000008074	<i>C1QTNF6</i>	0,7782	$8,19 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000004275	<i>DKK3</i>	0,9071	$5,27 \times 10^{-17}$	ENSBTAG00000014784	<i>NT5DC2</i>	0,7779	$8,39 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000006307	<i>HSD17B11</i>	0,9068	$5,67 \times 10^{-17}$	ENSBTAG000000024545	<i>DCHS2</i>	0,7779	$8,40 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000012387	<i>PAM</i>	0,9059	$6,80 \times 10^{-17}$	ENSBTAG00000010390	<i>SRI</i>	0,7776	$8,56 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000017869	<i>CAV1</i>	0,9051	$8,10 \times 10^{-17}$	ENSBTAG000000002082	<i>MARCKS</i>	0,7776	$8,60 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000016740	<i>ACLY</i>	0,9043	$9,50 \times 10^{-17}$	ENSBTAG00000014237	<i>CYTH4</i>	0,7773	$8,79 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000011494	<i>PYGL</i>	0,9034	$1,13 \times 10^{-16}$	ENSBTAG000000007804	<i>RILPL2</i>	0,7770	$9,00 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000012961	--	0,9029	$1,25 \times 10^{-16}$	ENSBTAG000000008719	<i>PRKCD</i>	0,7770	$9,05 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000000672	<i>FAM105A</i>	0,9024	$1,40 \times 10^{-16}$	ENSBTAG00000012380	<i>HK1</i>	0,7769	$9,10 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000002108	<i>YWHAQ</i>	0,9024	$1,40 \times 10^{-16}$	ENSBTAG00000014612	<i>DOCK2</i>	0,7768	$9,15 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000010365	--	0,9020	$1,52 \times 10^{-16}$	ENSBTAG000000004885	<i>DDR2</i>	0,7767	$9,24 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000023607	<i>HACD2</i>	0,9012	$1,77 \times 10^{-16}$	ENSBTAG000000004881	<i>MTHFD2</i>	0,7767	$9,27 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000012526	<i>APBB1IP</i>	0,9009	$1,89 \times 10^{-16}$	ENSBTAG00000019203	<i>S100A4</i>	0,7765	$9,36 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000007652	<i>RFTN2</i>	0,9001	$2,21 \times 10^{-16}$	ENSBTAG000000004688	<i>DHCR24</i>	0,7764	$9,50 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000016707	<i>FKBP9</i>	0,8998	$2,33 \times 10^{-16}$	ENSBTAG000000002962	--	0,7761	$9,67 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000013755	<i>ITGB5</i>	0,8995	$2,50 \times 10^{-16}$	ENSBTAG00000012060	<i>LPIN2</i>	0,7761	$9,73 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000003043	<i>GNG2</i>	0,8987	$2,89 \times 10^{-16}$	ENSBTAG00000019761	<i>MANBA</i>	0,7760	$9,76 \times 10^{-10}$
ENSBTAG000000010841	<i>FMO5</i>	0,8973	$3,77 \times 10^{-16}$	ENSBTAG00000013081	<i>PSPH</i>	0,7759	$9,88 \times 10^{-10}$

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000014551	<i>TNFAIP8</i>	0,8971	3,91x10 ⁻¹⁶	ENSBTAG00000009835	<i>CACNA1G</i>	0,7758	9,93x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000003166	<i>AXL</i>	0,8971	3,94x10 ⁻¹⁶	ENSBTAG00000009725	<i>AOX1</i>	0,7757	1,00x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000007374	<i>LHFPL2</i>	0,8968	4,18x10 ⁻¹⁶	ENSBTAG00000003758	<i>TKT</i>	0,7756	1,01x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000019636	<i>SCARA5</i>	0,8963	4,56x10 ⁻¹⁶	ENSBTAG00000019237	--	0,7755	1,02x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000015147	<i>S100A10</i>	0,8957	5,08x10 ⁻¹⁶	ENSBTAG00000016315	<i>COTL1</i>	0,7754	1,03x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000013165	<i>ENPP2</i>	0,8936	7,49x10 ⁻¹⁶	ENSBTAG00000019262	<i>TOP2A</i>	0,7754	1,03x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000006007	<i>SH3GL1</i>	0,8934	7,85x10 ⁻¹⁶	ENSBTAG00000008880	<i>KDELC1</i>	0,7749	1,07x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000014824	<i>MMP14</i>	0,8933	7,87x10 ⁻¹⁶	ENSBTAG00000015101	<i>HMGB2</i>	0,7749	1,07x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000018373	<i>DPYSL2</i>	0,8930	8,32x10 ⁻¹⁶	ENSBTAG00000007657	<i>SCARA3</i>	0,7743	1,13x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000002326	<i>LGALS3</i>	0,8921	9,80x10 ⁻¹⁶	ENSBTAG00000006998	<i>RASGRP4</i>	0,7737	1,18x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000021307	<i>BNIP3L</i>	0,8921	9,91x10 ⁻¹⁶	ENSBTAG00000007450	<i>C2</i>	0,7735	1,19x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000005414	<i>TMSB4X</i>	0,8918	1,04x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000015017	<i>GAL3ST4</i>	0,7733	1,21x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000023907	<i>COL18A1</i>	0,8916	1,08x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000015718	<i>CASP8</i>	0,7733	1,22x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000015512	<i>HEXB</i>	0,8915	1,10x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000020647	<i>RASL11B</i>	0,7733	1,22x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000010050	<i>COL16A1</i>	0,8911	1,19x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000026523	<i>PLAGL1</i>	0,7733	1,22x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000024081	<i>ECM2</i>	0,8886	1,85x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000017836	<i>ZFP57</i>	0,7732	1,22x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000020679	<i>CNTN1</i>	0,8881	2,01x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000011802	<i>COL6A1</i>	0,7732	1,23x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000020884	<i>CASP4</i>	0,8876	2,17x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000020319	<i>ALOX5</i>	0,7732	1,23x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000007806	<i>MTPN</i>	0,8876	2,20x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000012855	<i>LPL</i>	0,7728	1,27x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000016223	<i>SCRN1</i>	0,8867	2,54x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000018777	<i>ADCY5</i>	0,7725	1,29x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000004432	<i>CHRD1</i>	0,8865	2,64x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000008062	<i>DMRT2</i>	0,7723	1,31x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000004401	<i>UGGT2</i>	0,8857	3,01x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000027337	<i>CTSA</i>	0,7722	1,32x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000000076	<i>RECK</i>	0,8850	3,41x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000005219	<i>KLHL4</i>	0,7722	1,33x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000007331	<i>PLOD2</i>	0,8849	3,47x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000008897	<i>BIN2</i>	0,7720	1,35x10 ⁻⁹

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000000099	<i>CERS2</i>	0,8848	3,49x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000017071	--	0,7715	1,40x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000026139	<i>ARMCX1</i>	0,8842	3,89x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000024539	<i>SPSB1</i>	0,7714	1,42x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000015527	<i>MYO1D</i>	0,8841	3,94x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000001269	<i>TMEM165</i>	0,7708	1,48x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000001192	<i>STX12</i>	0,8839	4,08x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000021204	<i>TES</i>	0,7708	1,49x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000002823	<i>MPZL1</i>	0,8835	4,36x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000026779	<i>LYZ</i>	0,7708	1,49x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000011454	<i>FKBP10</i>	0,8834	4,42x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000012442	<i>CTSB</i>	0,7705	1,52x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000013478	<i>MARVELD1</i>	0,8831	4,68x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000021538	<i>MYO1E</i>	0,7704	1,53x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000001390	<i>B4GALT4</i>	0,8820	5,63x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000024379	<i>LRRC17</i>	0,7703	1,54x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000013761	--	0,8818	5,75x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000012792	<i>SRSF9</i>	0,7700	1,58x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000014835	<i>SPARC</i>	0,8815	6,08x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000005947	<i>PLAU</i>	0,7700	1,59x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000018727	<i>GOLIM4</i>	0,8814	6,17x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000020018	<i>FRK</i>	0,7699	1,59x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000009191	<i>TUSC3</i>	0,8808	6,86x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000012444	<i>ADAM12</i>	0,7698	1,61x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000020657	<i>FAT1</i>	0,8806	7,03x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000004511	<i>VAV2</i>	0,7697	1,61x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000016918	<i>MYOF</i>	0,8804	7,29x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000007841	<i>WTIP</i>	0,7697	1,62x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000000283	<i>CSF1</i>	0,8796	8,22x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000003291	<i>RIMKLB</i>	0,7696	1,63x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000009543	<i>ESYT1</i>	0,8795	8,44x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000019813	<i>ADIPOQ</i>	0,7692	1,68x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000016984	<i>PTPN9</i>	0,8794	8,56x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000009065	<i>MAP3K5</i>	0,7692	1,69x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000020046	<i>CLMP</i>	0,8792	8,78x10 ⁻¹⁵	ENSBTAG00000004815	--	0,7689	1,73x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000000995	<i>FAM46A</i>	0,8783	1,02x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000020664	<i>DNAJC14</i>	0,7688	1,74x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000023177	--	0,8781	1,04x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000021957	<i>LTBP2</i>	0,7688	1,74x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000007390	<i>VAT1</i>	0,8780	1,07x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000007153	<i>C1QA</i>	0,7686	1,76x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000005273	<i>IL1R1</i>	0,8780	1,07x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000018137	<i>A2M</i>	0,7683	1,80x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000009784	<i>RAB32</i>	0,8777	1,12x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000015163	<i>TM4SF1</i>	0,7683	1,81x10 ⁻⁹

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000017801	<i>ATP6AP2</i>	0,8776	1,14x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000017537	<i>PTGIS</i>	0,7678	1,87x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000009470	<i>CLIC4</i>	0,8773	1,20x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000024715	--	0,7675	1,92x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000007909	<i>NOTCH2</i>	0,8764	1,36x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000011196	<i>C1QB</i>	0,7674	1,94x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000021469	<i>CTTNBP2</i>	0,8764	1,37x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000001987	<i>SWAP70</i>	0,7674	1,94x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000008101	<i>PCSK5</i>	0,8763	1,39x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000007755	--	0,7672	1,97x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000019741	<i>C3AR1</i>	0,8756	1,54x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000022150	<i>MXRA5</i>	0,7669	2,02x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000020382	<i>RIN2</i>	0,8750	1,69x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000010948	<i>CLIC2</i>	0,7668	2,03x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000013472	<i>COL1A2</i>	0,8750	1,71x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000000993	<i>N4BP2L1</i>	0,7658	2,19x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000003109	<i>ITM2B</i>	0,8749	1,72x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000007397	<i>FOLH1</i>	0,7655	2,25x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000015910	<i>ITGB1</i>	0,8749	1,73x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000021467	<i>IGFBP6</i>	0,7653	2,27x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000005294	--	0,8746	1,80x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000012630	<i>PAMR1</i>	0,7652	2,30x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000006326	<i>ALDH1L2</i>	0,8745	1,84x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000019587	<i>PI15</i>	0,7650	2,33x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000009886	<i>KDELR3</i>	0,8744	1,87x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000005776	<i>ZNF185</i>	0,7650	2,33x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000015363	<i>CDC42SE1</i>	0,8744	1,87x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000017704	<i>ABCG2</i>	0,7650	2,33x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000015145	<i>S100A11</i>	0,8743	1,91x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000003806	<i>ECM1</i>	0,7650	2,34x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000015354	<i>ZDHHC9</i>	0,8735	2,14x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000007016	<i>CNPY4</i>	0,7645	2,42x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000013222	<i>CD109</i>	0,8734	2,17x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000005370	<i>TMTC1</i>	0,7640	2,52x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000012434	<i>ENOX1</i>	0,8727	2,43x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000007602	<i>ITGA8</i>	0,7639	2,54x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000017527	<i>AIM1</i>	0,8724	2,54x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000013533	<i>CLIC1</i>	0,7637	2,57x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000015986	<i>NDE1</i>	0,8722	2,61x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000021977	<i>PRRC1</i>	0,7637	2,58x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000005043	<i>TIMP1</i>	0,8721	2,66x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000011892	<i>SRGAP1</i>	0,7636	2,59x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000003345	<i>FAT4</i>	0,8719	2,71x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000011917	<i>GPAM</i>	0,7631	2,69x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000005691	<i>FGF-2</i>	0,8708	3,21x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000000859	<i>SLC38A1</i>	0,7626	2,81x10 ⁻⁹

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 ($P < 0,001$)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000001141	<i>ADAM17</i>	0,8708	$3,21 \times 10^{-14}$	ENSBTAG00000008098	<i>DCLK2</i>	0,7625	$2,82 \times 10^{-9}$
ENSBTAG00000003902	<i>ZNF512</i>	0,8702	$3,49 \times 10^{-14}$	ENSBTAG00000026369	<i>ENC1</i>	0,7621	$2,91 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000026283	<i>ASPH</i>	0,8702	$3,53 \times 10^{-14}$	ENSBTAG00000002051	--	0,7620	$2,94 \times 10^{-9}$
ENSBTAG00000003619	<i>SEC24D</i>	0,8699	$3,66 \times 10^{-14}$	ENSBTAG00000020040	<i>LPCAT4</i>	0,7618	$2,96 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000013060	<i>IQGAP1</i>	0,8698	$3,74 \times 10^{-14}$	ENSBTAG00000001745	<i>LUM</i>	0,7617	$3,00 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000008191	<i>SLC39A7</i>	0,8695	$3,91 \times 10^{-14}$	ENSBTAG00000021302	<i>CHAD</i>	0,7615	$3,04 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000009615	<i>ANXA2</i>	0,8691	$4,14 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000018705	<i>ADCY3</i>	0,7613	$3,09 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000021483	<i>OLFML1</i>	0,8688	$4,31 \times 10^{-14}$	ENSBTAG00000007079	<i>LCP1</i>	0,7611	$3,13 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000016481	<i>CALU</i>	0,8667	$5,87 \times 10^{-14}$	ENSBTAG00000003695	<i>WDR45B</i>	0,7611	$3,13 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000019612	<i>RNASE4</i>	0,8662	$6,30 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000018050	<i>CDR2</i>	0,7606	$3,27 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000009705	<i>SERPINF1</i>	0,8660	$6,49 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000010484	<i>LRRN4CL</i>	0,7601	$3,39 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000021771	<i>PTTG1IP</i>	0,8659	$6,54 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000013496	<i>CPM</i>	0,7600	$3,40 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000010661	<i>DPYSL3</i>	0,8657	$6,77 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000024503	<i>FCER1G</i>	0,7600	$3,40 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000009513	<i>TGFBI</i>	0,8655	$6,92 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000015844	<i>TFPI2</i>	0,7600	$3,41 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000004184	<i>WDSUB1</i>	0,8652	$7,26 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000007780	<i>CAMK1</i>	0,7599	$3,44 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000000925	<i>GLT8D2</i>	0,8649	$7,59 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000014468	<i>AP1S1</i>	0,7598	$3,47 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000019349	<i>SLC6A4</i>	0,8646	$7,88 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000018046	<i>B3GNT2</i>	0,7595	$3,53 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000015457	<i>FGFR1</i>	0,8646	$7,92 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000008008	<i>TLR2</i>	0,7593	$3,60 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000009998	<i>GALNT16</i>	0,8642	$8,40 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000009024	<i>KCND1</i>	0,7593	$3,60 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000007624	<i>FRMD4B</i>	0,8640	$8,56 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000012003	<i>PPIA</i>	0,7592	$3,61 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000008367	<i>LIX1L</i>	0,8638	$8,89 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000013759	<i>TSPAN9</i>	0,7592	$3,61 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000006346	<i>DAP</i>	0,8634	$9,33 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000009354	--	0,7592	$3,61 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000008140	<i>FAP</i>	0,8634	$9,34 \times 10^{-14}$	ENSBTAG000000006648	--	0,7592	$3,62 \times 10^{-9}$

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000009336	<i>LXN</i>	0,8633	9,54x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000007863	<i>GLS</i>	0,7592	3,63x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000024647	--	0,8630	9,96x10 ⁻¹⁴	ENSBTAG00000000236	<i>YWHAZ</i>	0,7591	3,64x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000015769	<i>VSIG4</i>	0,8628	1,01x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000009846	<i>MTHFD1L</i>	0,7589	3,69x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000016549	<i>LRRC16A</i>	0,8627	1,03x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000007948	<i>SORCS1</i>	0,7589	3,69x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000005015	<i>SFXN3</i>	0,8626	1,05x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000019988	<i>GNA15</i>	0,7588	3,73x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000017143	<i>PDIA4</i>	0,8624	1,08x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000016506	<i>ST3GAL4</i>	0,7587	3,77x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000001568	<i>PPIC</i>	0,8623	1,09x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000001578	<i>ADPGK</i>	0,7573	4,16x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000002457	<i>SEC61B</i>	0,8616	1,20x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000003815	<i>EDEM2</i>	0,7572	4,19x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000017218	<i>ACER3</i>	0,8610	1,31x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000000213	<i>TMEM39A</i>	0,7572	4,20x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000009237	<i>KDELRL2</i>	0,8605	1,39x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000020539	<i>CHPF</i>	0,7570	4,27x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000015549	<i>PCDH18</i>	0,8603	1,44x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000007383	<i>ZNF521</i>	0,7567	4,36x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000007268	<i>F13A1</i>	0,8597	1,55x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000015321	<i>TRERF1</i>	0,7566	4,38x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000016822	<i>PIIB</i>	0,8597	1,57x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000023028	<i>WDFY4</i>	0,7561	4,57x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000010309	<i>XPO6</i>	0,8597	1,57x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000005152	<i>TK2</i>	0,7560	4,58x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000010992	<i>CTSH</i>	0,8595	1,59x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000010343	<i>C1QTNF7</i>	0,7554	4,78x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000000390	<i>TPST1</i>	0,8595	1,61x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000014841	<i>GBA</i>	0,7554	4,80x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000017369	<i>MAMDC2</i>	0,8594	1,63x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000008114	<i>CD99</i>	0,7554	4,80x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000008792	<i>RNASE6</i>	0,8592	1,66x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000000871	<i>TRIM27</i>	0,7549	4,96x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000020313	<i>FBNP1</i>	0,8592	1,67x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000014698	<i>CARD11</i>	0,7547	5,06x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000000799	<i>ICA1</i>	0,8589	1,73x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000016412	<i>CDKN2B</i>	0,7543	5,18x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000018746	--	0,8583	1,88x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000002923	<i>CX3CR1</i>	0,7543	5,20x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000020281	<i>NIN</i>	0,8581	1,93x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000007969	<i>CIDEC</i>	0,7542	5,23x10 ⁻⁹
ENSBTAG000000013363	<i>CAP1</i>	0,8581	1,94x10 ⁻¹³	ENSBTAG000000002709	<i>TM9SF1</i>	0,7541	5,26x10 ⁻⁹

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 ($P < 0,001$)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000024381	<i>MAN1A1</i>	0,8577	$2,03 \times 10^{-13}$	ENSBTAG00000009719	<i>CALHM2</i>	0,7539	$5,34 \times 10^{-9}$
ENSBTAG00000001489	<i>TUBA1A</i>	0,8576	$2,06 \times 10^{-13}$	ENSBTAG00000020465	<i>FERMT1</i>	0,7538	$5,37 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000027446	<i>RSU1</i>	0,8574	$2,11 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000013577	<i>SLC1A5</i>	0,7538	$5,39 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000009717	<i>FGL2</i>	0,8574	$2,14 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000007662	<i>HSPA5</i>	0,7534	$5,53 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000021215	<i>VWA5A</i>	0,8552	$2,86 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000001296	<i>TMEM50A</i>	0,7533	$5,61 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000021035	<i>CTSK</i>	0,8551	$2,89 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000008096	<i>EDN1</i>	0,7531	$5,66 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000001928	<i>PDIA6</i>	0,8551	$2,90 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000011608	<i>KIAA1191</i>	0,7524	$5,96 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000018451	<i>PTMS</i>	0,8550	$2,92 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000001197	<i>SLAMF7</i>	0,7524	$5,97 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000013016	<i>GNAI3</i>	0,8550	$2,93 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000010427	<i>RASSF5</i>	0,7522	$6,06 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000013527	<i>PGD</i>	0,8546	$3,07 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000015607	<i>ERMP1</i>	0,7521	$6,11 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000015829	<i>ENPP5</i>	0,8537	$3,46 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000001002	<i>TCF7</i>	0,7519	$6,16 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000011913	<i>CKAP4</i>	0,8537	$3,47 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000014140	<i>ATP1B3</i>	0,7518	$6,20 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000012994	<i>LOX</i>	0,8537	$3,48 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000018445	<i>GRIN3A</i>	0,7517	$6,25 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000003490	<i>ELMO1</i>	0,8533	$3,67 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000014615	<i>SLC26A2</i>	0,7517	$6,26 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000003762	<i>GNB5</i>	0,8531	$3,74 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000001394	<i>TMED9</i>	0,7516	$6,30 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000008611	<i>IGFBP4</i>	0,8524	$4,08 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000019910	<i>SDCBP</i>	0,7515	$6,34 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000006921	<i>ABCA6</i>	0,8521	$4,27 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000006024	<i>ISLR</i>	0,7514	$6,42 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000002714	<i>GNAI1</i>	0,8520	$4,30 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000012540	--	0,7512	$6,52 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000004720	<i>SULF1</i>	0,8519	$4,40 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000006466	<i>CD53</i>	0,7509	$6,65 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000020527	<i>IDH1</i>	0,8516	$4,55 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000010647	<i>NTRK2</i>	0,7508	$6,71 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000009813	<i>ELOVL1</i>	0,8515	$4,61 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000015043	<i>MFNG</i>	0,7508	$6,71 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000006945	<i>CCDC50</i>	0,8510	$4,94 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000001444	<i>TNX</i>	0,7503	$6,93 \times 10^{-9}$
ENSBTAG000000012995	<i>CCDC109B</i>	0,8507	$5,09 \times 10^{-13}$	ENSBTAG000000006715	<i>FBXO8</i>	0,7502	$7,01 \times 10^{-9}$

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000014648	<i>RPN2</i>	0,8504	5,32x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000014828	<i>CACNA1A</i>	0,7501	7,04x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000013912	<i>TXNRD1</i>	0,8502	5,46x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000019537	<i>c-MIR</i>	0,7496	7,30x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000018374	<i>WASF2</i>	0,8500	5,57x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000015350	<i>PLIN1</i>	0,7493	7,47x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000020570	--	0,8499	5,63x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000010347	<i>EZR</i>	0,7491	7,58x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000021442	<i>CRTAP</i>	0,8498	5,75x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000021934	<i>RETSAT</i>	0,7488	7,70x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000008629	<i>MTFR1</i>	0,8494	6,01x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000007508	<i>SRBD1</i>	0,7486	7,82x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000006581	<i>CCDC82</i>	0,8493	6,07x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000013145	<i>DDHD2</i>	0,7485	7,86x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000017196	<i>PDIA3</i>	0,8492	6,16x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000016145	<i>ADAMTS19</i>	0,7485	7,90x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000011578	<i>CD44</i>	0,8491	6,26x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000017223	<i>MEST</i>	0,7484	7,96x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000019251	<i>EPB41L3</i>	0,8489	6,44x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000005439	<i>FAM102B</i>	0,7480	8,17x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000007893	<i>SCPEP1</i>	0,8488	6,47x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000000738	<i>DAPK1</i>	0,7478	8,30x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000008817	<i>LAMA4</i>	0,8488	6,51x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000005243	<i>OVOS</i>	0,7471	8,69x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000014665	<i>ADAMTS2</i>	0,8486	6,69x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000011258	<i>ACOT9</i>	0,7470	8,79x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000017746	<i>SLIT3</i>	0,8478	7,40x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000000555	<i>ACO1</i>	0,7468	8,87x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000007870	<i>FKBP14</i>	0,8474	7,74x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000002647	<i>RGS10</i>	0,7465	9,09x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000021024	<i>MACF1</i>	0,8473	7,86x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000020342	<i>MYOC</i>	0,7462	9,27x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000005250	<i>BGN</i>	0,8463	8,84x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000027431	<i>ZNF227</i>	0,7456	9,68x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000005960	<i>EPB41L2</i>	0,8460	9,22x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000014947	<i>PTPN13</i>	0,7455	9,72x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000003880	<i>EMILIN2</i>	0,8456	9,66x10 ⁻¹³	ENSBTAG00000004767	<i>SYK</i>	0,7455	9,73x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000013367	<i>PPT1</i>	0,8451	1,02x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000009984	<i>SGPL1</i>	0,7455	9,75x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000018123	<i>FBLN5</i>	0,8451	1,03x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000000212	<i>NADK</i>	0,7455	9,75x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000011284	<i>SLC39A1</i>	0,8450	1,04x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000004073	<i>MTA3</i>	0,7449	1,01x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000005218	<i>PDE3B</i>	0,8447	1,08x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000001137	<i>CLTA</i>	0,7448	1,02x10 ⁻⁸

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 ($P < 0,001$)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000013369	<i>COL14A1</i>	0,8444	$1,12 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000016514	<i>CPE</i>	0,7445	$1,04 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000017830	<i>RBMS2</i>	0,8441	$1,15 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000000604	<i>GPNMB</i>	0,7445	$1,05 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000006877	<i>MMP16</i>	0,8438	$1,20 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000003915	<i>LARP6</i>	0,7438	$1,10 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000019686	<i>NCKAP1L</i>	0,8438	$1,20 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000015046	<i>MST1R</i>	0,7438	$1,10 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000014191	<i>QSOX1</i>	0,8438	$1,21 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000005496	<i>RP2</i>	0,7436	$1,11 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000011613	<i>PLS3</i>	0,8437	$1,22 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000009091	<i>RNASEL</i>	0,7436	$1,11 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000019204	<i>RTN3</i>	0,8436	$1,23 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000010531	<i>CYP1B1</i>	0,7434	$1,12 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000005008	<i>WSB1</i>	0,8433	$1,28 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000000586	<i>C5orf42</i>	0,7434	$1,13 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000017349	<i>PCDHGB4</i>	0,8430	$1,33 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000003172	<i>MEIS2</i>	0,7433	$1,13 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000008361	<i>PON2</i>	0,8428	$1,36 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000012771	<i>CSF1R</i>	0,7431	$1,15 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000011908	<i>CPQ</i>	0,8427	$1,37 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000018176	<i>C17orf62</i>	0,7430	$1,16 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000008733	<i>MAGED1</i>	0,8426	$1,39 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000010694	<i>BICC1</i>	0,7429	$1,17 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000019577	<i>ACKR4</i>	0,8424	$1,42 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000013960	<i>PSAT1</i>	0,7425	$1,20 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000003636	<i>LIPA</i>	0,8419	$1,51 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000008271	<i>MEDAG</i>	0,7425	$1,20 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000019915	<i>GSN</i>	0,8408	$1,72 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000017215	<i>WDR76</i>	0,7423	$1,21 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000012100	<i>PDE1A</i>	0,8404	$1,80 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000007931	<i>SLC38A6</i>	0,7417	$1,27 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000003228	--	0,8402	$1,84 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000000686	<i>NANP</i>	0,7413	$1,30 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000003359	<i>ELOVL5</i>	0,8402	$1,84 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000007099	<i>AP1G2</i>	0,7413	$1,30 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000001408	<i>CNRIP1</i>	0,8399	$1,92 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000016649	<i>CCND2</i>	0,7412	$1,31 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000018893	<i>AHCYL1</i>	0,8393	$2,06 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000015114	<i>CALR</i>	0,7412	$1,31 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000011986	<i>PLSCR4</i>	0,8393	$2,06 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000009786	<i>SCIN</i>	0,7410	$1,33 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000010587	<i>SH3BGRL</i>	0,8391	$2,12 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000016026	<i>PCOLCE2</i>	0,7409	$1,34 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000000057	<i>THBS3</i>	0,8391	$2,12 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000003217	<i>CADM3</i>	0,7409	$1,34 \times 10^{-8}$

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000019526	<i>CMTM6</i>	0,8385	2,27x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000007237	<i>BUB1B</i>	0,7408	1,35x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000017135	<i>CTSS</i>	0,8379	2,42x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000010987	<i>Mail</i>	0,7408	1,35x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000019417	<i>ARMCX2</i>	0,8379	2,43x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000014064	<i>FGFR2</i>	0,7408	1,35x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000004553	<i>TPM4</i>	0,8378	2,45x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000014788	<i>AKAP12</i>	0,7406	1,37x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000007808	<i>ANTXR1</i>	0,8378	2,45x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000011091	<i>SGIP1</i>	0,7406	1,37x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000019024	<i>JAZF1</i>	0,8378	2,46x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000018349	<i>IFI30</i>	0,7402	1,40x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000007718	<i>TGIF1</i>	0,8378	2,46x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000001744	<i>BET1L</i>	0,7402	1,40x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000017571	<i>PLEKHA5</i>	0,8373	2,59x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000007807	--	0,7402	1,41x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000012615	<i>ZEB2</i>	0,8368	2,77x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000013260	--	0,7398	1,44x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000000711	<i>NDRG1</i>	0,8359	3,07x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000013392	<i>PLD2</i>	0,7398	1,44x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000025029	<i>MAN2A1</i>	0,8355	3,19x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000001060	<i>CXCR4</i>	0,7396	1,46x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000021282	<i>SGCE</i>	0,8350	3,37x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000007271	<i>TCTN2</i>	0,7396	1,47x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000006937	<i>ABCA10</i>	0,8347	3,52x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000008541	<i>MGST1</i>	0,7394	1,49x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000010387	<i>FAM188A</i>	0,8346	3,55x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000009775	<i>PRRG3</i>	0,7393	1,49x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000001497	<i>MRAS</i>	0,8346	3,56x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000004261	<i>SPON2</i>	0,7393	1,49x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000005654	<i>TMSB10</i>	0,8343	3,66x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000014536	<i>SFXN1</i>	0,7391	1,51x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000001105	<i>ANXA4</i>	0,8342	3,69x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000006231	<i>ACSBG1</i>	0,7390	1,52x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000014374	<i>CARD6</i>	0,8342	3,71x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000019434	<i>PDCD4</i>	0,7386	1,57x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000005574	<i>gplII</i>	0,8336	3,99x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000003632	<i>CYP39A1</i>	0,7380	1,63x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000014764	<i>CD9</i>	0,8333	4,10x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000017388	<i>SVBP</i>	0,7380	1,63x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000004459	--	0,8329	4,29x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000020908	<i>NAP1L1</i>	0,7380	1,63x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000017363	<i>SSAT-1</i>	0,8329	4,30x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000019512	<i>G6PD</i>	0,7380	1,64x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000012278	<i>MTMR12</i>	0,8329	4,31x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000017533	<i>LRRC1</i>	0,7378	1,65x10 ⁻⁸

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 ($P < 0,001$)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000016277	<i>MARC2</i>	0,8318	$4,85 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000017103	<i>MAP3K13</i>	0,7378	$1,65 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000008893	<i>ANO10</i>	0,8317	$4,92 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000010999	<i>IL17RD</i>	0,7376	$1,68 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000017469	<i>CCDC88A</i>	0,8315	$5,05 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000015981	<i>ETV1</i>	0,7375	$1,69 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000017165	<i>MATN2</i>	0,8315	$5,06 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000004864	<i>CEP89</i>	0,7369	$1,76 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000011847	<i>ASPN</i>	0,8312	$5,22 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000025167	<i>ABHD15</i>	0,7368	$1,76 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000003994	<i>IgFBp3</i>	0,8310	$5,29 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000003832	<i>MFAP2</i>	0,7368	$1,77 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000006214	<i>LOXL2</i>	0,8308	$5,45 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000008004	<i>NCF2</i>	0,7367	$1,79 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000020663	<i>ORMDL2</i>	0,8307	$5,47 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000017846	<i>F11R</i>	0,7366	$1,79 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000012697	<i>PGAM1</i>	0,8306	$5,57 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000005390	<i>GMFG</i>	0,7366	$1,79 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000018784	<i>CTSZ</i>	0,8303	$5,72 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000011307	<i>DNM1</i>	0,7366	$1,80 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000020865	<i>PELI1</i>	0,8302	$5,84 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000009104	<i>SERP1</i>	0,7365	$1,80 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000000807	<i>TMED3</i>	0,8300	$5,97 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000013405	--	0,7364	$1,82 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000000305	<i>LMO4</i>	0,8298	$6,05 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000001015	<i>TM9SF4</i>	0,7355	$1,93 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000001097	<i>FKBP7</i>	0,8295	$6,30 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000000042	<i>PYCR1</i>	0,7352	$1,97 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000000372	<i>TIPIN</i>	0,8290	$6,64 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000006835	<i>MCAM</i>	0,7352	$1,97 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000012705	<i>DEGS1</i>	0,8287	$6,89 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000005410	<i>RGS7</i>	0,7348	$2,02 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000019644	<i>EXT2</i>	0,8282	$7,24 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000000132	<i>EIF4A1</i>	0,7344	$2,07 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000000998	<i>SLC39A6</i>	0,8281	$7,28 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000003196	<i>PAPSS2</i>	0,7341	$2,12 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000005909	<i>LEPROT</i>	0,8276	$7,77 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000011780	<i>SLITRK4</i>	0,7339	$2,16 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000013103	<i>COL1A1</i>	0,8274	$7,91 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000007160	<i>CDK4</i>	0,7335	$2,21 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000018347	<i>IL33</i>	0,8272	$8,06 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000004840	<i>C1S</i>	0,7334	$2,22 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000007723	<i>KDSR</i>	0,8271	$8,15 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000008635	--	0,7333	$2,24 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000004411	<i>CRISPLD1</i>	0,8269	$8,31 \times 10^{-12}$	ENSBTAG00000012815	<i>CLEC12A</i>	0,7333	$2,24 \times 10^{-8}$

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000002296	<i>TMEM173</i>	0,8268	8,41x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000016511	<i>POLDIP3</i>	0,7331	2,27x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000005793	<i>PEA15</i>	0,8268	8,46x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000020406	<i>GPC3</i>	0,7330	2,28x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000018638	<i>CC2D2A</i>	0,8267	8,52x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000003143	<i>TBCCD1</i>	0,7330	2,28x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000014713	<i>RARRES1</i>	0,8267	8,56x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000020394	<i>TNFAIP8L2</i>	0,7328	2,31x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000002947	<i>LY9</i>	0,8264	8,77x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000011063	<i>CTSO</i>	0,7320	2,43x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000009507	<i>FAM109B</i>	0,8263	8,87x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000020243	<i>SVEP1</i>	0,7319	2,46x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000007588	<i>ERLIN1</i>	0,8261	9,10x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000009051	<i>MMP19</i>	0,7319	2,46x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000011540	<i>SPG21</i>	0,8259	9,26x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000002333	<i>HOPX</i>	0,7317	2,48x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000012550	<i>TAOK3</i>	0,8257	9,50x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000006984	<i>CD55</i>	0,7316	2,50x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000007773	<i>LOC534578</i>	0,8255	9,66x10 ⁻¹²	ENSBTAG00000023976	<i>ARHGAP25</i>	0,7313	2,56x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000021815	<i>STARD13</i>	0,8251	1,01x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000026995	<i>PNN</i>	0,7312	2,57x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000018460	<i>ADAMTS16</i>	0,8250	1,02x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000016307	<i>CDC7</i>	0,7312	2,57x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000007173	<i>PDGFRA</i>	0,8249	1,04x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000000277	<i>IL18</i>	0,7310	2,60x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000009475	<i>PLXDC2</i>	0,8247	1,06x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000019379	<i>TUSC5</i>	0,7310	2,61x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000012012	<i>CYB5A</i>	0,8246	1,07x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000001567	<i>LRRK1</i>	0,7307	2,66x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000010498	<i>SLC40A1</i>	0,8241	1,12x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000004994	--	0,7307	2,66x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000004018	<i>DGKA</i>	0,8241	1,13x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000001229	<i>SLC25A22</i>	0,7305	2,69x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000006066	<i>CDS2</i>	0,8239	1,15x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000007423	<i>TNFRSF11B</i>	0,7295	2,87x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000019627	<i>THY1</i>	0,8234	1,21x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000000245	<i>NHSL1</i>	0,7295	2,88x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000012247	<i>MXRA8</i>	0,8228	1,29x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000002042	<i>RIC8A</i>	0,7294	2,89x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000021455	<i>CFL1</i>	0,8228	1,29x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000006862	<i>MEIS3</i>	0,7293	2,92x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000023652	<i>PROS1</i>	0,8228	1,29x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000021105	<i>IRAK4</i>	0,7292	2,92x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000018281	<i>GPX7</i>	0,8224	1,34x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000013018	<i>AMPD2</i>	0,7289	2,98x10 ⁻⁸

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (*P*<0,001)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000001333	<i>PPARG</i>	0,8222	1,37x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000020810	<i>CYB561</i>	0,7289	2,99x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000007141	<i>GULP1</i>	0,8222	1,37x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000008902	--	0,7287	3,02x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000010460	<i>MARK1</i>	0,8219	1,43x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000010138	<i>SEMA3B</i>	0,7287	3,03x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000018877	<i>PDIA5</i>	0,8218	1,44x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000003545	<i>TAF1D</i>	0,7287	3,04x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000001966	<i>PDGFRL</i>	0,8214	1,50x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000007840	<i>HMGCR</i>	0,7285	3,06x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000019552	<i>PGRMC1</i>	0,8214	1,51x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000021968	--	0,7284	3,10x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000007596	<i>GEM</i>	0,8213	1,51x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000008126	<i>NPHP4</i>	0,7283	3,10x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000000078	<i>GLIPR2</i>	0,8212	1,52x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000016486	--	0,7281	3,14x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000006489	<i>MYO5A</i>	0,8207	1,61x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000020056	<i>COL12A1</i>	0,7281	3,16x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000020294	<i>PTPN6</i>	0,8206	1,64x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000006716	<i>PTGS1</i>	0,7280	3,17x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000012125	<i>GDI1</i>	0,8203	1,68x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000001094	<i>MTUS2</i>	0,7278	3,20x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000014182	<i>CTNNA1</i>	0,8197	1,79x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000002561	<i>CCDC120</i>	0,7278	3,20x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000027081	<i>ATP10A</i>	0,8196	1,81x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000019269	<i>COL6A2</i>	0,7276	3,26x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000017875	<i>ARHGAP30</i>	0,8194	1,85x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000002313	<i>ITPR2</i>	0,7273	3,31x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000002107	<i>FZD1</i>	0,8194	1,85x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000015241	<i>EPHX2</i>	0,7273	3,31x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000013314	<i>PBX3</i>	0,8192	1,88x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000020958	<i>LRRC8D</i>	0,7269	3,39x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000004645	<i>ADAMTSL3</i>	0,8191	1,90x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000012252	<i>MOCOS</i>	0,7268	3,42x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000020554	<i>AIF1</i>	0,8188	1,97x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000003257	<i>STK4</i>	0,7264	3,52x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000017799	<i>PITPNB</i>	0,8183	2,06x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000021029	<i>PRR5L</i>	0,7263	3,54x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000014974	<i>GRAMD3</i>	0,8182	2,09x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000023054	<i>SLC25A16</i>	0,7256	3,69x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000018578	<i>LOXL3</i>	0,8179	2,16x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000027766	<i>C1QTNF5</i>	0,7254	3,75x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000015513	<i>DOCK5</i>	0,8177	2,20x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000009231	<i>NSDHL</i>	0,7253	3,76x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000007584	<i>INPP1</i>	0,8176	2,22x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000004081	<i>FAT3</i>	0,7253	3,77x10 ⁻⁸

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000021457	<i>EFEMP2</i>	0,8174	2,27x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000020457	<i>TGFB1</i>	0,7253	3,77x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000009987	<i>INTB3</i>	0,8170	2,35x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000001774	<i>SPRY2</i>	0,7252	3,80x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000003569	<i>DZIP1</i>	0,8170	2,36x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000001139	<i>BCHE</i>	0,7250	3,84x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000006747	<i>LTBP3</i>	0,8167	2,43x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000008609	<i>SEPT8</i>	0,7248	3,88x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000014103	<i>SH3GL2</i>	0,8166	2,45x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000001861	--	0,7248	3,90x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000000394	<i>BACE2</i>	0,8160	2,61x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000002827	<i>ACAT2</i>	0,7247	3,92x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000021799	<i>RCN3</i>	0,8157	2,68x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000013282	<i>NECAP2</i>	0,7242	4,05x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000014550	<i>GLT8D1</i>	0,8157	2,68x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000013107	<i>SHANK1</i>	0,7240	4,10x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000018704	<i>BTG3</i>	0,8155	2,76x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000019726	<i>ANKEF1</i>	0,7240	4,10x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000000310	<i>MFAP5</i>	0,8153	2,81x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000012086	<i>CNOT8</i>	0,7238	4,16x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000005828	<i>MERTK</i>	0,8149	2,91x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000018984	<i>PIK3CD</i>	0,7236	4,19x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000021617	<i>ZC3HAV1</i>	0,8145	3,04x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000000130	<i>TNFSF13</i>	0,7234	4,24x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000020525	<i>SEC31A</i>	0,8139	3,23x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000016231	<i>POFUT1</i>	0,7229	4,38x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000010850	<i>SERTAD4</i>	0,8137	3,28x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000020895	<i>LOXL4</i>	0,7229	4,40x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000006901	<i>NIPSNAP3A</i>	0,8137	3,30x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000002103	<i>PLCG2</i>	0,7228	4,40x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000020729	<i>DHRS7</i>	0,8134	3,41x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000001441	<i>CARHSP1</i>	0,7227	4,44x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000019267	<i>MMP2</i>	0,8129	3,57x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000004777	<i>S100B</i>	0,7224	4,54x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000007114	<i>POC5</i>	0,8128	3,60x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000015014	<i>CENPO</i>	0,7222	4,59x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000012263	<i>ASAP3</i>	0,8128	3,62x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000020535	<i>PYCARD</i>	0,7221	4,62x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000001161	<i>FAM60A</i>	0,8125	3,72x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000015815	<i>CFP</i>	0,7216	4,76x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000016387	<i>GDAP2</i>	0,8123	3,80x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000020931	<i>CHN2</i>	0,7216	4,76x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000017767	<i>GPR173</i>	0,8119	3,93x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000025140	<i>DOC2B</i>	0,7216	4,76x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000000575	<i>TNC</i>	0,8118	3,96x10 ⁻¹¹	ENSBTAG000000011126	<i>STK38</i>	0,7214	4,83x10 ⁻⁸

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 ($P < 0,001$)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000021301	<i>ACSF2</i>	0,8113	$4,16 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000015032	<i>CD14</i>	0,7214	$4,84 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000021025	<i>P3H2</i>	0,8113	$4,18 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000006745	<i>FGG</i>	0,7209	$4,99 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000003113	<i>RNF125</i>	0,8104	$4,54 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000012317	--	0,7205	$5,10 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000021971	<i>SNCAIP</i>	0,8101	$4,68 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000018043	<i>LCAT</i>	0,7202	$5,21 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000021945	<i>NID2</i>	0,8101	$4,70 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000014889	<i>DCBLD2</i>	0,7200	$5,27 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000010719	<i>ANGPTL1</i>	0,8099	$4,77 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000019892	<i>HAS2</i>	0,7197	$5,38 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000020528	<i>PCOLCE</i>	0,8098	$4,85 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000024449	<i>CENPF</i>	0,7196	$5,40 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000004280	<i>SRPX</i>	0,8096	$4,92 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000020221	<i>WNT5A</i>	0,7196	$5,41 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000012239	<i>SLC37A3</i>	0,8095	$4,99 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000001533	<i>HACE1</i>	0,7196	$5,42 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000007898	<i>CYBRD1</i>	0,8092	$5,14 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000001712	<i>CMTM7</i>	0,7193	$5,50 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000011824	<i>OGN</i>	0,8085	$5,46 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000023938	--	0,7186	$5,74 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000002885	<i>MSR1</i>	0,8084	$5,56 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000016704	<i>SLC37A2</i>	0,7186	$5,76 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000022360	<i>SOX5</i>	0,8081	$5,70 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000026963	<i>NCALD</i>	0,7186	$5,76 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000002435	<i>PTPRE</i>	0,8080	$5,75 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000003220	<i>ACKR1</i>	0,7181	$5,92 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000003362	<i>HSP90B1</i>	0,8076	$5,98 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000016519	<i>MBOAT1</i>	0,7179	$5,99 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000008523	<i>TFE3</i>	0,8073	$6,17 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000008963	<i>CIT</i>	0,7179	$6,01 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000012370	<i>MGP</i>	0,8072	$6,25 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000019832	<i>TGFBR2</i>	0,7178	$6,03 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000010793	<i>CCDC80</i>	0,8067	$6,56 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000021133	<i>TENM3</i>	0,7178	$6,04 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000011209	<i>SYT11</i>	0,8063	$6,78 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000018540	<i>NOX4</i>	0,7175	$6,17 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000002266	<i>NPL</i>	0,8061	$6,90 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000002227	<i>LRIG3</i>	0,7174	$6,21 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000016720	<i>RAB1A</i>	0,8058	$7,12 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000003319	<i>FLRT3</i>	0,7171	$6,31 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000016045	<i>TRIB2</i>	0,8055	$7,29 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000011193	<i>C1QC</i>	0,7171	$6,33 \times 10^{-8}$
ENSBTAG00000015860	<i>FGD1</i>	0,8055	$7,29 \times 10^{-11}$	ENSBTAG00000014886	<i>MEX3C</i>	0,7170	$6,35 \times 10^{-8}$

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000024482	--	0,8053	7,47x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000002953	TXN	0,7169	6,40x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000002936	PRRX2	0,8050	7,70x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000015474	SRSF11	0,7169	6,40x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000024269	TGFB3	0,8044	8,15x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000021751	RASEF	0,7165	6,55x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000020070	--	0,8043	8,22x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000015593	KIAA0753	0,7163	6,62x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000000559	PLTP	0,8042	8,31x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000010998	CFLAR	0,7163	6,65x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000002738	S1PR2	0,8041	8,39x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000015154	--	0,7162	6,66x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000020734	ARL6IP1	0,8038	8,59x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000012194	DENND2C	0,7162	6,66x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000013489	CYP27A1	0,8035	8,86x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000000758	TMEM206	0,7159	6,80x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000006240	TLR4	0,8035	8,87x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000019133	ZNF326	0,7159	6,80x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000018013	EMP3	0,8026	9,65x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000017189	POLE4	0,7158	6,82x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000002278	FBN1	0,8023	9,89x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000016217	RBM43	0,7155	6,95x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000012237	AEBP1	0,8023	9,89x10 ⁻¹¹	ENSBTAG00000010812	P2RX4	0,7155	6,96x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000002585	SLC16A2	0,8022	1,00x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000004388	SLITRK6	0,7155	6,97x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000014161	ARMC10	0,8020	1,01x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000026275	CCL24	0,7154	7,00x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000009314	C1orf168	0,8020	1,02x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000005434	PLVAP	0,7154	7,02x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000021287	SLC16A7	0,8016	1,06x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000013185	TIMD4	0,7153	7,05x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000012788	--	0,8016	1,06x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000004287	EVC	0,7153	7,07x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000005622	LITAF	0,8015	1,06x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000000321	TBL2	0,7153	7,07x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000017664	HGF	0,8013	1,09x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000015739	MRC2	0,7150	7,19x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000003330	ATL3	0,8013	1,09x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000018655	MYDGF	0,7146	7,35x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000010303	ICAM1	0,8011	1,11x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000019738	MDM1	0,7144	7,44x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000021187	ID2	0,8009	1,13x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000000704	GUSB	0,7144	7,45x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000000140	EPHX1	0,8009	1,13x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000017456	NYAP1	0,7142	7,54x10 ⁻⁸

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (*P*<0,001)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG000000021252	<i>TMEM35A</i>	0,8006	1,16x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000005678	<i>AACS</i>	0,7140	7,66x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000018694	<i>ACSS3</i>	0,8005	1,17x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000006792	<i>EHD4</i>	0,7139	7,68x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000005313	<i>EPHB3</i>	0,8004	1,19x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000000842	<i>UBASH3B</i>	0,7137	7,77x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000016177	<i>FGL1</i>	0,8001	1,22x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000001698	<i>CHTF8</i>	0,7136	7,81x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000005345	<i>ARPC3</i>	0,7996	1,27x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000016206	<i>MAOA</i>	0,7136	7,84x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000002006	<i>THBS1</i>	0,7996	1,28x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000014172	<i>FGD2</i>	0,7134	7,94x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000016961	<i>RAP2B</i>	0,7995	1,29x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000024137	<i>PTCH2</i>	0,7133	7,95x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000020894	<i>LAPTM4A</i>	0,7994	1,29x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000014325	<i>C1orf109</i>	0,7133	7,96x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000026836	<i>ABI3BP</i>	0,7988	1,37x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000011330	--	0,7132	8,02x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000003658	<i>RELN</i>	0,7987	1,38x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000027684	<i>FOLR2</i>	0,7131	8,07x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000001235	<i>CD200R1</i>	0,7986	1,39x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000004783	<i>CORO1B</i>	0,7130	8,10x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000024928	<i>TNFRSF1B</i>	0,7984	1,42x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000016253	<i>G6PC3</i>	0,7127	8,24x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000002623	<i>SAMSN1</i>	0,7984	1,43x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000021709	<i>SPI1</i>	0,7127	8,28x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000006707	<i>ACSL5</i>	0,7982	1,44x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000019509	<i>NUDT5</i>	0,7125	8,36x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000002746	<i>OSTF1</i>	0,7982	1,44x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000013402	<i>CTDSPL</i>	0,7124	8,40x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000024909	--	0,7969	1,63x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000013629	<i>WRB</i>	0,7124	8,42x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000016729	<i>KCNT2</i>	0,7964	1,70x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000000737	<i>DMXL2</i>	0,7123	8,48x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000009381	<i>LCP2</i>	0,7962	1,74x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000015828	<i>FKBP11</i>	0,7119	8,65x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000005477	<i>LAPTM5</i>	0,7960	1,77x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000010799	<i>MYL6</i>	0,7119	8,69x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000015751	<i>MEOX1</i>	0,7959	1,79x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000005756	<i>ZDHHC24</i>	0,7116	8,85x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000016267	<i>SERPING1</i>	0,7956	1,83x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000007431	<i>CEMIP</i>	0,7112	9,04x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000008709	<i>KDELC2</i>	0,7956	1,84x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000019903	<i>RAMP2</i>	0,7112	9,06x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000017567	<i>ACACA</i>	0,7955	1,85x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000010124	<i>ATG4C</i>	0,7110	9,13x10 ⁻⁸

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000014521	<i>UGDH</i>	0,7953	1,88x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000015271	<i>RIPK2</i>	0,7110	9,15x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000003215	<i>KIF3B</i>	0,7952	1,91x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000020611	<i>GLB1L</i>	0,7109	9,21x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000007066	<i>TMTC4</i>	0,7950	1,93x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000001890	<i>RUBCN</i>	0,7104	9,49x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000011911	--	0,7950	1,93x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000008726	<i>NCS1</i>	0,7103	9,53x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000021466	<i>COL3A1</i>	0,7949	1,95x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000019669	<i>CD163</i>	0,7102	9,58x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000013004	<i>ITIH5</i>	0,7945	2,02x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000015609	<i>PREX1</i>	0,7101	9,65x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000009654	<i>LPAR1</i>	0,7943	2,07x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000005096	<i>COX7A2</i>	0,7101	9,66x10 ⁻⁸
ENSBTAG000000010671	<i>GLI3</i>	0,7942	2,08x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000021064	--	0,7093	1,02x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000006026	<i>BEX3</i>	0,7940	2,11x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000017017	<i>CTPS2</i>	0,7091	1,03x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000014534	--	0,7940	2,12x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000002041	<i>SASH3</i>	0,7090	1,03x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000015165	<i>DPY19L3</i>	0,7939	2,13x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000014906	<i>VCAN</i>	0,7090	1,03x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000000745	<i>CHIP29</i>	0,7939	2,14x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000010472	<i>TNFAIP8L3</i>	0,7088	1,05x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000019338	<i>IL13RA1</i>	0,7936	2,20x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000012519	<i>XDH</i>	0,7087	1,05x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000021245	<i>SPRY1</i>	0,7931	2,28x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000020297	<i>PQLC3</i>	0,7086	1,06x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000006645	<i>LPAR6</i>	0,7930	2,30x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000019951	<i>PCYOX1L</i>	0,7085	1,06x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000014228	<i>TFEC</i>	0,7930	2,31x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000020247	<i>ADCYAP1R1</i>	0,7085	1,06x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000016627	<i>WASF1</i>	0,7928	2,35x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000008329	<i>CYTIP</i>	0,7085	1,06x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000009260	<i>GPM6B</i>	0,7922	2,48x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000010964	<i>STARD5</i>	0,7082	1,08x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000003938	<i>FNDC1</i>	0,7921	2,50x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000007413	<i>CEP41</i>	0,7082	1,08x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000008303	<i>FKBP1</i>	0,7918	2,56x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000017901	<i>LAYN</i>	0,7079	1,10x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000011545	<i>GDA</i>	0,7913	2,68x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000011810	<i>ANGPTL2</i>	0,7078	1,11x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000019250	<i>BTK</i>	0,7909	2,78x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000018523	<i>TRIM38</i>	0,7074	1,14x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000021339	<i>SCN8A</i>	0,7909	2,78x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000018295	<i>SEC23B</i>	0,7073	1,14x10 ⁻⁷

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(continuação)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG000000017863	<i>SRGN</i>	0,7908	2,80x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000004613	<i>CSGALNACT1</i>	0,7073	1,14x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000001565	<i>MESDC2</i>	0,7908	2,80x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000017831	<i>ERLIN2</i>	0,7073	1,15x10 ⁻⁷
ENSBTAG0000000019953	<i>CYBB</i>	0,7901	2,98x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000004321	<i>SFXN2</i>	0,7072	1,15x10 ⁻⁷
ENSBTAG0000000013118	<i>CD86</i>	0,7901	2,98x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000003833	<i>SLC35G2</i>	0,7071	1,15x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000006082	<i>DNASE2</i>	0,7900	3,01x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000003970	<i>MITD1</i>	0,7069	1,17x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000002170	<i>NOVA1</i>	0,7898	3,06x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000003176	<i>JAM3</i>	0,7069	1,17x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000002549	--	0,7897	3,09x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000006609	<i>ERRFI1</i>	0,7068	1,17x10 ⁻⁷
ENSBTAG0000000017741	<i>HACD4</i>	0,7894	3,17x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG0000000010456	<i>TADA1</i>	0,7065	1,20x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000002178	<i>PPL</i>	0,7894	3,17x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG0000000020173	<i>INPP5D</i>	0,7065	1,20x10 ⁻⁷
ENSBTAG0000000018951	<i>TBC1D9</i>	0,7892	3,21x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG0000000027409	<i>SLC4A11</i>	0,7063	1,21x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000003952	<i>FBXL2</i>	0,7891	3,25x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG0000000020815	<i>UHRF2</i>	0,7062	1,22x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000004013	<i>FGF7</i>	0,7891	3,26x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG0000000021259	<i>C2CD2</i>	0,7062	1,22x10 ⁻⁷
ENSBTAG0000000021960	<i>GPX8</i>	0,7890	3,29x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG0000000017435	<i>KCTD7</i>	0,7057	1,25x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000007763	<i>SLC1A4</i>	0,7890	3,29x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG0000000011882	<i>SLC24A3</i>	0,7053	1,28x10 ⁻⁷
ENSBTAG0000000010152	<i>MID1</i>	0,7886	3,40x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG0000000000296	<i>IMPDH1</i>	0,7053	1,29x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000002080	<i>NOV</i>	0,7885	3,42x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000006276	<i>C1QTNF1</i>	0,7049	1,32x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000005077	<i>CXCL12</i>	0,7885	3,42x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG0000000025099	<i>RNF145</i>	0,7048	1,32x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000004660	--	0,7878	3,63x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000002096	<i>FCGR3@</i>	0,7045	1,34x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000006670	<i>ERGIC3</i>	0,7872	3,83x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG0000000018213	<i>TBCEL</i>	0,7041	1,38x10 ⁻⁷
ENSBTAG0000000010128	<i>NAP1L5</i>	0,7871	3,87x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG0000000017852	<i>ALDH9A1</i>	0,7037	1,41x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000001395	<i>C21orf91</i>	0,7870	3,90x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG0000000020806	<i>HELB</i>	0,7036	1,42x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000007522	<i>RAP1GDS1</i>	0,7868	3,96x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG0000000015369	<i>MLLT11</i>	0,7036	1,42x10 ⁻⁷
ENSBTAG000000002344	<i>ORAI3</i>	0,7864	4,11x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG000000001936	<i>PCK1</i>	0,7034	1,43x10 ⁻⁷

APÊNDICE D – Genes do módulo Azul com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(conclusão)							
Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000001440	<i>PMM2</i>	0,7862	4,18x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000012779	<i>FAM49A</i>	0,7033	1,45x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000011779	<i>MAL2</i>	0,7862	4,18x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000002444	<i>MKI67</i>	0,7028	1,49x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000009049	--	0,7859	4,27x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000013848	<i>ADGRD1</i>	0,7021	1,55x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000016593	<i>FMNL3</i>	0,7859	4,30x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000015171	<i>CDK20</i>	0,7019	1,57x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000014170	<i>MAP7D3</i>	0,7856	4,41x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000012789	<i>PRKD1</i>	0,7014	1,61x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000016071	<i>HHIP</i>	0,7855	4,45x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000019277	<i>KCNH3</i>	0,7011	1,65x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000000087	<i>HSD17B12</i>	0,7852	4,57x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000018808	<i>SLC25A35</i>	0,7010	1,65x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000015235	<i>HMCN1</i>	0,7850	4,62x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000018667	<i>RCL1</i>	0,7009	1,66x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000003424	<i>BET1</i>	0,7849	4,66x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000003151	<i>DNAJB11</i>	0,7008	1,67x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000001417	<i>ACSM1</i>	0,7847	4,74x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000027317	<i>RNF114</i>	0,7006	1,69x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000005454	<i>FUT10</i>	0,7844	4,86x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000015878	<i>RHNO1</i>	0,7001	1,74x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000016963	<i>ADAMTS6</i>	0,7844	4,89x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000009305	<i>ANKRD27</i>	0,7001	1,74x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000017855	<i>ITM2C</i>	0,7843	4,90x10 ⁻¹⁰	ENSBTAG00000008583	--	0,7000	1,75x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000013298	<i>PLA2G4A</i>	0,7841	4,99x10 ⁻¹⁰				

¹Identificação do gene; ²MM = *Module Membership*; ³valor de P do MM.

APÊNDICE E – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas ($P < 0,10$) dos genes do módulo Azul

(continua)

Cat ¹	Termo	P-ajust ²	N ³	Genes
CC	GO:0005578 - proteinaceous extracellular matrix	3,04x10 ⁻¹¹	40	TNX, CHAD, BGN, MATN2, GPC3, CCDC80, LAMA4, ECM2, TNFRSF11B, ADAMTS16, COL1A2, MMP16, MMP14, FN1, TIMP1, FBN1, LGALS3, MMP19, ANXA2, OGN, MFAP5, VCAN, NID2, ASPN, COL3A1, TGFB1, MMP2, FBLN1, TGFB1, COL1A1, ADAMTS19, ADAMTS2, SPARC, MFAP2, RNASE4, ABI3BP, LOX, LUM, DCN, CTGF
CC	GO:0044421 - extracellular region part	4,34x10 ⁻¹¹	70	TNX, CHAD, BGN, SERPING1, FGG, CCDC80, THBS1, ADIPOQ, ADAMTS16, COL1A2, MMP16, CCL24, FN1, FBN1, OGN, PPT1, NID2, COL3A1, FBLN1, TGFB1, LPL, LCAT, ADAMTS2, SPARC, MFAP2, LOX, IL18, FGF-2, CTGF, EXT2, MYOC, MATN2, LOXL4, GPC3, IGFBP4, LAMA4, ECM2, TNFRSF11B, COL18A1, PDIA3, CALR, MMP14, MSR1, SERPINF1, C1QTNF1, TIMP1, ECM1, FGL1, LGALS3, A2M, MMP19, ANXA2, EDN1, MFAP5, IgFBp3, VCAN, SRGN, ASPN, TGFB1, MMP2, COL6A2, COL1A1, ADAMTS19, FGL2, ABI3BP, RNASE4, ICAM1, ANGPTL1, LUM, DCN
CC	GO:0031012 - extracellular matrix	8,53x10 ⁻¹¹	42	TNX, CHAD, BGN, MATN2, GPC3, CCDC80, LAMA4, ECM2, TNFRSF11B, COL18A1, ADAMTS16, COL1A2, MMP16, MMP14, FN1, TIMP1, FBN1, LGALS3, MMP19, ANXA2, MFAP5, OGN, VCAN, NID2, ASPN, COL3A1, TGFB1, MMP2, FBLN1, TGFB1, COL6A2, COL1A1, ADAMTS19, ADAMTS2, SPARC, MFAP2, RNASE4, ABI3BP, LOX, LUM, CTGF, DCN
CC	GO:0005783 - endoplasmic reticulum	1,08x10 ⁻¹⁰	70	THY1, HSP90B1, RCN3, BNIP3L, MGST1, ENSBTAG00000019237, PDIA4, ADIPOQ, ORMDL2, ARL6IP1, DNAJC14, TMEM50A, FMO5, FKBP9, DNAJB11, FKBP1, HACD2, NSDHL, KDSR, FKBP7, ZDHHC9, OGN, DSE, KDELC1, ACER3, G6PC3, KDELR2, SEC11A, CERS2, DEGS1, ASPH, ERGIC3, BCHE, MESDC2, TMED9, PPIB, MYOC, EXT2, PDIA5, HSPA5, SEC23B, SEC23B, HSD17B12, CTSH, PTGIS, CALU, ACSBG1, TUSC3, UGGT2, PDIA3, CALR, SERP1, PTGS1, TMEM173, CDS2, FKBP10, CTSZ, GJA1, PGRMC1, RTN3, HMGCR, CYB5A, ACO1, RPN2, ERLIN2, CAV1, PLOD2, ELOVL5, ITPR2, EIF2AK3

APÊNDICE E – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas (P<0,10) dos genes do módulo Azul

(continuação)

Cat ¹	Termo	P-ajust ²	N ³	Genes
CC	GO:0005576 - extracellular region	2,77x10 ⁻¹⁰	110	TNX, CHAD, IL17D, PDGFRL, FGG, THBS1, PCYOX1L, FN1, ADPGK, FBN1, OGN, F13A1, IGFBP6, COL3A1, FBLN1, NOV, TGFB1, LCAT, ADAMTS2, PRRG3, MFAP2, CXCL12, C2, FGF-2, PI15, MYOC, LOXL4, MATN2, TNFRSF11B, CALR, MMP14, SERPINF1, C1QTNF1, TIMP1, LGALS3, PAMR1, MMP19, ANXA2, IgFBp3, SRGN, GLIPR2, TGFB1, MMP2, C1QB, COL6A2, COL1A1, ADAMTS19, FGL2, ADAM12, RNASE4, ICAM1, PROS1, PYCARD, DCN, FBLN5, TFPI2, CD163, BGN, CPE, NPC2, SERPING1, CCDC80, THBS3, ADIPOQ, ADAMTS16, COL1A2, ENPP2, MMP16, CCL24, CNPY4, PPT1, GPX7, OVOS, NID2, ISLR, GSN, MYDGF, LPL, CRISPLD1, SPARC, LOX, IL18, PON2, CTGF, EXT2, DKK3, FSTL1, CALU, MGP, GPC3, ITIH5, ECM2, LAMA4, IGFBP4, COL18A1, PDIA3, MSR1, ECM1, PLA2, FGL1, A2M, EDN1, MFAP5, VCAN, ASPN, CPQ, ABI3BP, ANGPTL1, LUM, C1QA
FM	GO:0005509 - calcium ion binding	1,17x10 ⁻⁶	64	FAM188A, HSP90B1, FBLN5, RCN3, TBC1D9, RASEF, FGG, MYL6, LTBP2, THBS3, PCDHGB4, MAN1A1, THBS1, S100B, FKBP9, ANXA4, LPCAT4, FBN1, ANXA5, FKBP7, F13A1, NID2, FBLN1, GSN, PCDH18, AIF1, LCP1, PLS3, PRRG3, C1S, SPARC, PKD2, DGKA, FSTL1, MATN2, CALU, MGP, EFEMP2, GALNT16, SCIN, CALR, MMP14, CACNA1A, RASGRP4, FKBP10, NOTCH2, MMP19, ANXA2, SRI, VCAN, TKT, MMP2, S100A4, EDEM2, CLTA, SGCE, SLC25A24, NCS1, S100A11, PLA2G4A, ANXA1, PROS1, S100A10, ITPR2
FM	GO:0005539 - glycosaminoglycan binding	8,36x10 ⁻⁶	17	CD44, TNX, BGN, VCAN, FSTL1, GPNMB, CCDC80, ECM2, THBS1, LPL, ABI3BP, RNASE4, FN1, TLR2, FGF-2, CTGF, DCN
CC	GO:0044420 - extracellular matrix part	1,02x10 ⁻⁵	17	ANXA2, TNX, MFAP5, NID2, CCDC80, COL3A1, FBLN1, LAMA4, COL1A1, COL1A2, MFAP2, SPARC, RNASE4, FN1, LOX, TIMP1, LUM
FM	GO:0001871 - pattern binding	1,36x10 ⁻⁵	18	CD44, TNX, BGN, VCAN, FSTL1, GPNMB, CCDC80, ECM2, THBS1, LPL, ENPP2, FN1, ABI3BP, RNASE4, TLR2, FGF-2, CTGF, DCN
FM	GO:0030247 - polysaccharide binding	1,36x10 ⁻⁵	18	CD44, TNX, BGN, VCAN, FSTL1, GPNMB, CCDC80, ECM2, THBS1, LPL, ENPP2, FN1, ABI3BP, RNASE4, TLR2, FGF-2, CTGF, DCN

APÊNDICE E – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas ($P < 0,10$) dos genes do módulo Azul

(continuação)

Cat ¹	Termo	P-ajust ²	N ³	Genes
FM	GO:0005178 - <i>integrin binding</i>	1,40x10 ⁻⁵	10	THY1, TNX, CALR, GPNMB, ICAM1, COL3A1, INTB3, ITGB1, CTGF, THBS1
CC	GO:0042470 - <i>melanosome</i>	6,83x10 ⁻⁵	16	ATP1B3, PPIB, ANXA2, HSP90B1, HSPA5, CTSB, CALU, SLC1A4, ITGB1, PDIA4, NAP1L1, PDIA3, YWHAZ, MMP14, SERPINF1, SLC1A5
CC	GO:0048770 - <i>pigment granule</i>	6,83x10 ⁻⁵	16	ATP1B3, PPIB, ANXA2, HSP90B1, HSPA5, CTSB, CALU, SLC1A4, ITGB1, PDIA4, NAP1L1, PDIA3, YWHAZ, MMP14, SERPINF1, SLC1A5
CC	GO:0031410 - <i>cytoplasmic vesicle</i>	8,20x10 ⁻⁵	39	BTK, PPIB, ICA1, APP, HSP90B1, HSPA5, BGN, SYT11, SEC23B, SEC24D, CALU, PDIA4, NAP1L1, ACSBG1, PDIA3, MMP14, NCF2, SERPINF1, NECAP2, CYB561, SLC40A1, ATP1B3, ANXA2, CTSB, TM9SF1, PPT1, PAM, GPNMB, c-MIR, SLC1A4, ITGB1, AP1S1, CLTA, SPG21, YWHAZ, gpIII, SLC1A5, PLA2G4A, ITPR2
PB	GO:0001568 - <i>blood vessel development</i>	1,21x10 ⁻⁴	24	FGFR2, GJA1, THY1, ANXA2, EDN1, MEOX2, CXCR4, SGPL1, COL3A1, MMP2, LAMA4, THBS1, POFUT1, COL1A1, COL1A2, CAV1, RNASE4, LOX, WASF2, CXCL12, IL18, CASP8, FGF-2, CTGF
PB	GO:0042127 - <i>regulation of cell proliferation</i>	1,23x10 ⁻⁴	40	CSF1, VSIG4, CENPF, NOX4, GPC3, CDC7, THBS1, SCIN, SSAT-1, CALR, PTGS1, IFI30, PLAUI, CARD11, CDK4, RIPK2, TGIF1, GJA1, FGFR2, TIPIN, EDN1, CTNNA1, PPARG, SASH3, CDKN2B, TGFB1, ITGB1, DDR2, INPP5D, MYDGF, SYK, CAV1, SPARC, ASPH, RNASE4, CD9, IL18, FGF-2, PLA2G4A, ANXA1
PB	GO:0001944 - <i>vasculature development</i>	1,31x10 ⁻⁴	24	FGFR2, GJA1, THY1, ANXA2, EDN1, MEOX2, CXCR4, SGPL1, COL3A1, MMP2, LAMA4, THBS1, POFUT1, COL1A1, COL1A2, CAV1, RNASE4, LOX, WASF2, CXCL12, IL18, CASP8, FGF-2, CTGF
CC	GO:0031982 - <i>vesicle</i>	1,52x10 ⁻⁴	39	BTK, PPIB, ICA1, APP, HSP90B1, HSPA5, BGN, SYT11, SEC23B, SEC24D, CALU, PDIA4, NAP1L1, ACSBG1, PDIA3, MMP14, NCF2, SERPINF1, NECAP2, CYB561, SLC40A1, ATP1B3, ANXA2, CTSB, TM9SF1, PPT1, PAM, GPNMB, c-MIR, SLC1A4, ITGB1, AP1S1, CLTA, SPG21, YWHAZ, gpIII, SLC1A5, PLA2G4A, ITPR2
FM	GO:0008201 - <i>heparin binding</i>	3,41x10 ⁻⁴	12	LPL, TNX, FSTL1, RNASE4, FN1, GPNMB, ABI3BP, CCDC80, FGF-2, CTGF, ECM2, THBS1

APÊNDICE E – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas (P<0,10) dos genes do módulo Azul

(continuação)

Cat ¹	Termo	P-ajust ²	N ³	Genes
CC	GO:0016023 - cytoplasmic membrane-bounded vesicle	6,96x10 ⁻⁴	32	ICA1, PPIB, HSP90B1, HSPA5, BGN, SEC24D, SEC23B, SYT11, CALU, PDIA4, ACSBG1, NAP1L1, PDIA3, MMP14, NCF2, SERPINF1, NECAP2, SLC40A1, ATP1B3, ANXA2, CTSB, PPT1, GPNMB, SLC1A4, ITGB1, AP1S1, CLTA, SPG21, YWHAZ, gpIII, SLC1A5, PLA2G4A
CC	GO:0005788 - endoplasmic reticulum lumen	8,69x10 ⁻⁴	11	PPIB, HSP90B1, CALR, PDIA3, PDIA5, HSPA5, RCN3, CALU, DNAJB11, FKBP10, PDIA4
PB	GO:0030198 - extracellular matrix [...]	8,79x10 ⁻⁴	15	ANXA2, TNX, FBLN5, CCDC80, COL3A1, FBLN1, ECM2, TNFRSF11B, COL1A2, COL1A1, ADAMTS2, PDGFRA, ABI3BP, LOX, LGALS3
CC	GO:0044432 - endoplasmic reticulum part	9,19x10 ⁻⁴	23	EXT2, PPIB, HSP90B1, PDIA5, HSPA5, RCN3, SEC23B, SEC23B, ACER3, CALU, HMGCR, PDIA4, CALR, ARL6IP1, PDIA3, ERLIN2, RPN2, ASPH, FMO5, FKBP10, DNAJB11, FKBP1, EIF2AK3
CC	GO:0031988 - membrane-bounded vesicle	9,95x10 ⁻⁴	32	ICA1, PPIB, HSP90B1, HSPA5, BGN, SEC24D, SEC23B, SYT11, CALU, PDIA4, ACSBG1, NAP1L1, PDIA3, MMP14, NCF2, SERPINF1, NECAP2, SLC40A1, ATP1B3, ANXA2, CTSB, PPT1, GPNMB, SLC1A4, ITGB1, AP1S1, CLTA, SPG21, YWHAZ, gpIII, SLC1A5, PLA2G4A
PB	GO:0043062 - extracellular structure [...]	1,06x10 ⁻³	17	APP, ANXA2, TNX, FBLN5, CCDC80, COL3A1, FBLN1, ECM2, TNFRSF11B, COL1A1, COL1A2, ADAMTS2, PDGFRA, ABI3BP, CACNA1A, LOX, LGALS3
CC	GO:0005764 - lysosome	1,10x10 ⁻³	18	GJA1, LAPTM5, MEOX1, CTSK, CTSB, TM9SF1, PPT1, SRGN, CTSH, MANBA, CTSL2, ASAH1, DNASE2, IFI30, RNASE6, CTSA, CTSZ, GBA
CC	GO:0000323 - lytic vacuole	1,10x10 ⁻³	18	GJA1, LAPTM5, MEOX1, CTSK, CTSB, TM9SF1, PPT1, SRGN, CTSH, MANBA, CTSL2, ASAH1, DNASE2, IFI30, RNASE6, CTSA, CTSZ, GBA
FM	GO:0030246 - carbohydrate binding	1,41x10 ⁻³	23	CD44, TNX, BGN, VCAN, FSTL1, GPNMB, CCDC80, GALNT16, MRC2, ECM2, THBS1, LPL, CALR, ENPP2, MAN2A1, FN1, ABI3BP, RNASE4, TLR2, FGF-2, LGALS3, DCN, CTGF

APÊNDICE E – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas ($P < 0,10$) dos genes do módulo Azul

(continuação)

Cat ¹	Termo	P-ajust ²	N ³	Genes
FM	GO:0019838 - <i>growth factor binding</i>	1,46x10 ⁻³	13	A2M, IL1R1, IgFBp3, NTRK2, LTBP2, IGFBP6, COL3A1, NOV, IGFBP4, THBS1, COL1A1, PDGFRA, CTGF
PB	GO:0035295 - <i>tube development</i>	2,39x10 ⁻³	19	FGFR2, GJA1, EDN1, CXCR4, GPC3, HOPX, LMO4, SPRY1, SPRY2, ADAMTS2, MMP14, HHIP, PDGFRA, LOX, CXCL12, CASP8, FGF-2, CTGF, TGIF1
PB	GO:0009611 - <i>response to wounding</i>	3,47x10 ⁻³	26	CD14, TFPI2, TNFRSF1B, CD163, PAPSS2, IL17D, SERPING1, FGG, EFEMP2, THBS1, FN1, TLR2, ANXA5, GJA1, Mail, F13A1, ALOX5, C1QB, TGFB1, C1S, C2, ACKR1, TLR4, C1QA, PYCARD, PROS1
KP	bta04142 - <i>Lysosome</i>	3,49x10 ⁻³	21	LAPTM5, MEOX1, CTSK, CTSB, PPT1, CTSH, LAPTM4A, AP1S1, CD68, MANBA, CTSL2, CLTA, CTSO, ASAH1, LIPA, DNASE2, CTSA, HEXB, CTSZ, GBA, GUSB
PB	GO:0001525 - <i>angiogenesis</i> GO:0004197 -	3,96x10 ⁻³	15	THY1, FGFR2, ANXA2, EDN1, MEOX2, CXCR4, THBS1, POFUT1, RNASE4, WASF2, CXCL12, IL18, CASP8, FGF-2, CTGF
FM	cysteine-type endopeptidase activity	4,13x10 ⁻³	11	CTSL2, MEOX1, CTSO, CTSB, CTSK, CTSH, CASP8, CFLAR, CASP4, CTSZ, PYCARD
CC	GO:0005615 - <i>extracellular space</i>	4,26x10 ⁻³	34	MYOC, EXT2, TNX, SERPING1, FGG, LOXL4, THBS1, IGFBP4, ADIPOQ, COL1A2, PDIA3, CALR, CCL24, MSR1, SERPINF1, C1QTNF1, ECM1, FGL1, A2M, EDN1, PPT1, IgFBp3, SRGN, MMP2, TGFB1, LCAT, LPL, FGL2, RNASE4, LOX, ICAM1, ANGPTL1, IL18, FGF-2
KP	bta04512 - <i>ECM-receptor interaction</i>	4,46x10 ⁻³	16	CD44, COL6A1, TNX, CHAD, COL3A1, INTB3, COL6A2, ITGB1, THBS3, THBS1, LAMA4, COL1A1, TNC, COL1A2, ITGB5, FN1
CC	GO:0005583 - <i>fibrillar collagen</i>	4,51x10 ⁻³	5	COL1A1, COL1A2, TNX, COL3A1, LUM
PB	GO:0043549 - <i>regulation of kinase activity</i>	5,60x10 ⁻³	20	DUSP6, THY1, MAP3K13, TNX, CSF1, EDN1, CDKN2B, HMGCR, LPAR1, THBS1, HGF, SPRY1, SYK, SPRY2, CAV1, VAV2, TRIB2, CCND2, DGKA, FGF-2
PB	GO:0048514 - <i>blood vessel morphogenesis</i>	6,46x10 ⁻³	18	FGFR2, GJA1, THY1, ANXA2, EDN1, MEOX2, CXCR4, SGPL1, THBS1, POFUT1, CAV1, RNASE4, WASF2, CXCL12, IL18, CASP8, FGF-2, CTGF

APÊNDICE E – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas (P<0,10) dos genes do módulo Azul

(continuação)

Cat ¹	Termo	P-ajust ²	N ³	Genes
PB	GO:0045859 - regulation of protein kinase activity	7,01x10 ⁻³	19	DUSP6, THY1, MAP3K13, TNX, CSF1, EDN1, CDKN2B, HMGCR, LPAR1, THBS1, HGF, SPRY1, SYK, SPRY2, CAV1, TRIB2, CCND2, DGKA, FGF-2
PB	GO:0051338 - regulation of transferase activity	7,43x10 ⁻³	20	DUSP6, THY1, MAP3K13, TNX, CSF1, EDN1, CDKN2B, HMGCR, LPAR1, THBS1, HGF, SPRY1, SYK, SPRY2, CAV1, VAV2, TRIB2, CCND2, DGKA, FGF-2
PB	GO:0043405 - regulation of MAP kinase activity	8,57x10 ⁻³	12	SPRY1, HGF, DUSP6, TNX, SYK, EDN1, SPRY2, CAV1, TRIB2, HMGCR, LPAR1, THBS1
PB	GO:0010743 - regulation of foam cell differentiation	8,82x10 ⁻³	6	ADIPOQ, LPL, CSF1, MSR1, PPARG, INTB3
PB	GO:0030199 - collagen fibril organization	8,89x10 ⁻³	7	ANXA2, COL1A1, COL1A2, TNX, ADAMTS2, LOX, COL3A1
CC	GO:0005773 - vacuole	9,07x10 ⁻³	18	GJA1, LPTM5, MEOX1, CTSK, CTSB, TM9SF1, PPT1, SRGN, CTSH, MANBA, CTSL2, ASAH1, DNASE2, IFI30, RNASE6, CTSA, CTSZ, GBA
FM	GO:0032403 - protein complex binding	9,75x10 ⁻³	12	THY1, TNX, CALR, FCER1G, GPNMB, ICAM1, COL3A1, FCGR3@, INTB3, ITGB1, CTGF, THBS1
FM	GO:0003779 - actin binding	1,07x10 ⁻²	20	CCR5, CTNNA1, CNN3, ARPC3, COTL1, CFL1, MARCKS, EZR, GSN, SCIN, LCP1, TMSB4X, PLS3, MYO1D, RNASE4, CAP1, WASF2, TMSB10, WASF1, GMFG
KP	bta04670 - Leukocyte transendothelial migration	1,10x10 ⁻²	19	PIK3CD, THY1, PLCG2, MSN, CTNNA1, CXCR4, GNAI1, EZR, LOC534578, GNAI3, F11R, MMP2, ITGB1, CYBB, NCF2, JAM3, CXCL12, ICAM1, RASSF5

APÊNDICE E – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas ($P < 0,10$) dos genes do módulo Azul

(continuação)

Cat ¹	Termo	P-ajust ²	N ³	Genes
KP	<i>bta04666 - Fc gamma R-mediated phagocytosis</i>	$1,12 \times 10^{-2}$	16	<i>PIK3CD, PLCG2, ASAP3, ARPC3, CFL1, MARCKS, GSN, SCIN, INPP5D, DNM1, SYK, PTPRC, PRKCD, WASF2, WASF1, FCGR3@</i>
CC	<i>GO:0031252 - cell leading edge</i>	$1,38 \times 10^{-2}$	11	<i>GSN, AIF1, LCP1, CTNNA1, ARPC3, FGD1, WASF2, EZR, S100A11, WASF1, SWAP70</i>
PB	<i>GO:0008285 - negative regulation of cell proliferation</i>	$1,59 \times 10^{-2}$	18	<i>GJA1, VSIG4, CTNNA1, PPARG, CDKN2B, GPC3, NOX4, TGFB1, THBS1, SCIN, INPP5D, CAV1, IFI30, ASPH, RNASE4, CD9, FGF-2, TGIF1</i>
PB	<i>GO:0006954 - inflammatory response</i>	$2,23 \times 10^{-2}$	17	<i>CD14, Mail, TNFRSF1B, CD163, IL17D, ALOX5, C1QB, TGFB1, THBS1, C1S, FN1, C2, TLR2, ACKR1, TLR4, PYCARD, C1QA</i>
PB	<i>GO:0030036 - actin cytoskeleton organization</i>	$2,24 \times 10^{-2}$	15	<i>GSN, LCP1, SCIN, AIF1, TNX, TMSB4X, CALR, ELMO1, CNN3, CAP1, RNASE4, WASF2, EZR, TMSB10, ITGB1</i>
PB	<i>GO:0051605 - protein maturation by peptide [...]</i>	$2,28 \times 10^{-2}$	10	<i>DHCR24, CPE, ADAMTS2, MMP14, C1S, SRGN, C2, C1QB, SEC11A, C1QA</i>
PB	<i>GO:0001817 - regulation of cytokine production</i>	$2,29 \times 10^{-2}$	16	<i>VSIG4, CENPF, SRGN, PPARG, SASH3, THBS1, ADIPOQ, INPP5D, SYK, FCER1G, IL18, CARD11, TLR2, RIPK2, TLR4, PYCARD</i>
CC	<i>GO:0005794 - Golgi apparatus</i>	$2,44 \times 10^{-2}$	40	<i>RAB1A, EXT2, CENPF, SEC23B, SEC24D, FUT10, PITPNB, LAPTM4A, GALNT16, CSGALNACT1, PTGS1, FGD1, GAL3ST4, GNG2, LITAF, ZDHHC9, ST3GAL4, PPT1, SRGN, DSE, ARFGAP3, RTN3, BET1, ITM2B, ACER3, ITM2C, GNAI3, AP1S1, CHPF, CLTA, SPG21, ACO1, CAV1, SLC35G2, AP1G2, ERGIC3, B3GNT2, NCS1, MFNG, BET1L</i>
KP	<i>bta04810 - Regulation of actin cytoskeleton</i>	$2,64 \times 10^{-2}$	25	<i>PIK3CD, FGF7, FGFR2, CD14, MSN, ARPC3, CFL1, IQGAP1, EZR, NCKAP1L, INTB3, ITGB1, GSN, SCIN, TMSB4X, FGFR1, IQGAP2, ITGB5, MRAS, FGD1, PDGFRA, FN1, WASF2, FGF-2, WASF1</i>

APÊNDICE E – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas (P<0,10) dos genes do módulo Azul

(continuação)

Cat ¹	Termo	P-ajust ²	N ³	Genes
CC	GO:0005604 - basement membrane	2,64x10 ⁻²	9	ANXA2, SPARC, RNASE4, NID2, FN1, CCDC80, TIMP1, FBLN1, LAMA4
PB	GO:0030029 - actin filament-based process	2,74x10 ⁻²	15	GSN, LCP1, SCIN, AIF1, TNX, TMSB4X, CALR, ELMO1, CNN3, CAP1, RNASE4, WASF2, EZR, TMSB10, ITGB1
PB	GO:0010324 - membrane invagination	3,39x10 ⁻²	14	SH3GL1, ELMO1, PPT1, CDC42SE1, AP1S1, THBS1, DNM1, MSR1, FCER1G, NECAP2, CAP1, WASF2, SCARA5, DAB2
PB	GO:0006897 - endocytosis	3,39x10 ⁻²	14	SH3GL1, ELMO1, PPT1, CDC42SE1, AP1S1, THBS1, DNM1, MSR1, FCER1G, NECAP2, CAP1, WASF2, SCARA5, DAB2
FM	GO:0016504 - peptidase activator activity	3,61x10 ⁻²	4	CAV1, FGL2, FN1, FBLN1
KP	bta04610 - Complement and coagulation cascades	4,00x10 ⁻²	13	A2M, CD55, C1S, SERPING1, F13A1, FGG, C1QC, C2, C3AR1, PLAUI, C1QB, C1QA, PROS1
PB	GO:0009967 - positive regulation of signal transduction	4,13x10 ⁻²	18	GJA1, CSF1, LITAF, CTNNA1, CDKN2B, GPC3, CFLAR, TRIM38, P2RX4, THBS1, LPAR1, ADIPOQ, SYK, CASP8, CARD11, RIPK2, TLR4, RASGRP4
PB	GO:0008610 - lipid biosynthetic process	4,27x10 ⁻²	22	NSDHL, DHCR24, PCK1, EDN1, HSD17B12, PTGIS, HMGCR, CERS2, ACLY, CYP39A1, DEGS1, GPAM, LPL, LCAT, SYK, PTGS1, CDS2, RNASE4, ACSM1, ELOVL5, FGF-2, ACACA
FM	GO:0008092 - cytoskeletal protein binding	4,32x10 ⁻²	25	CCR5, MSN, ANXA2, FYN, EPB41L4A, CTNNA1, CNN3, COTL1, ARPC3, CFL1, MARCKS, EZR, GSN, LCP1, S100B, SCIN, TMSB4X, PLS3, MYO1D, CAP1, RNASE4, WASF2, TMSB10, WASF1, GMFG

APÊNDICE E – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas ($P < 0,10$) dos genes do módulo Azul

(continuação)

Cat ¹	Termo	P-ajust ²	N ³	Genes
PB	GO:0051094 - positive regulation of developmental process	4,40x10 ⁻²	17	FGFR2, GJA1, CSF1, IgFBp3, PPARG, SASH3, HOPX, THBS1, SCIN, INPP5D, LPL, SYK, MSR1, SERPINF1, ID2, FGF-2, TGIF1
FM	GO:0003755 - peptidyl-prolyl cis- trans isomerase activity	4,55x10 ⁻²	8	FKBP14, PPIB, PPIA, FKBP11, PPIC, FKBP9, FKBP10, FKBP1
PB	GO:0060323 - head morphogenesis	4,71x10 ⁻²	5	COL1A1, SGPL1, ASPH, PDGFRA, MMP2
PB	GO:0060325 - face morphogenesis	4,71x10 ⁻²	5	COL1A1, SGPL1, ASPH, PDGFRA, MMP2
FM	GO:0008234 - cysteine-type peptidase activity	4,88x10 ⁻²	12	CTSL2, MEOX1, CTSO, CTSB, ATG4C, CTSK, CTSH, CASP8, CFLAR, CASP4, CTSZ, PYCARD
FM	GO:0016859 - cis- trans isomerase activity	5,19x10 ⁻²	8	FKBP14, PPIB, PPIA, FKBP11, PPIC, FKBP9, FKBP10, FKBP1
PB	GO:0007160 - cell- matrix adhesion	5,22x10 ⁻²	9	THY1, TNX, ITGB5, NID2, FN1, COL3A1, INTB3, ITGB1, CTGF
PB	GO:0006952 - defense response	5,23x10 ⁻²	26	CCR5, CD14, Mail, IL1R1, TNFAIP8L2, TNFRSF1B, CD163, IL17D, COTL1, BNIP3L, C1QB, ALOX5, THBS1, TGFB1, LYZ, TMEM173, C1S, FCER1G, FN1, C2, TLR2, TLR4, RIPK2, ACKR1, C1QA, PYCARD

APÊNDICE E – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas (P<0,10) dos genes do módulo Azul

(continuação)

Cat ¹	Termo	P-ajust ²	N ³	Genes
CC	GO:0005886 - plasma membrane	5,56x10 ⁻²	99	EPHB3, ABCG2, THY1, CD14, HSP90B1, TNX, CD163, BGN, NTRK2, SCN8A, ENSBTAG00000011330, EZR, F11R, RGS7, THBS1, PCDHGB4, CYBB, GNB5, SPRY2, FCER1G, KCND1, FN1, ADGRD1, CARD11, TLR2, GNG2, ACKR4, ARFGAP3, CACNA1G, SDCBP, MARCKS, SEPT2, AP1S1, ITGB1, AIF1, LCP1, PCDH18, LPL, ITGB5, VAV2, CAP1, CASP8, SCARA5, ADCYAP1R1, DGKA, PKD2, FOLH1, SLC39A1, LAPTM5, MSN, FYN, MAOA, VSIG4, SYT11, CXCR4, CDC42SE1, SWAP70, CALR, SLC6A4, SERP1, PTGS1, TMEM173, HHIP, CHIP29, NECAP2, CYB561, CACNA1A, ENSBTAG00000004815, RASGRP4, FCGR3@, CCR5, CLIC1, GJA1, KCTD7, ANXA2, ELMO1, CTNNA1, CX3CR1, GPNMB, P2RX4, MMP2, INTB3, COL6A2, LPAR1, CLTA, SGCE, SYK, CYB5A, CD200R1, CNTN1, CAV1, CSF1R, GPR173, MAL2, ICAM1, TLR4, NCS1, TES, ANXA1
PB	GO:0010647 - positive regulation of cell communication	5,71x10 ⁻²	18	GJA1, CSF1, LITAF, CTNNA1, CDKN2B, GPC3, CFLAR, TRIM38, P2RX4, THBS1, LPAR1, ADIPOQ, SYK, CASP8, CARD11, RIPK2, TLR4, RASGRP4
PB	GO:0070661 - leukocyte proliferation	5,80x10 ⁻²	7	FYN, IMPDH1, CXCR4, PRKCD, CXCL12, RIPK2, FKBP1
PB	GO:0032943 - mononuclear cell proliferation	5,80x10 ⁻²	7	FYN, IMPDH1, CXCR4, PRKCD, CXCL12, RIPK2, FKBP1
PB	GO:0046651 - lymphocyte proliferation	5,80x10 ⁻²	7	FYN, IMPDH1, CXCR4, PRKCD, CXCL12, RIPK2, FKBP1
PB	GO:0008284 - positive regulation of cell proliferation	5,84x10 ⁻²	20	FGFR2, TIPIN, CSF1, EDN1, CENPF, SASH3, CDC7, ITGB1, TGFB1, DDR2, MYDGF, CALR, SYK, RNASE4, IL18, CARD11, RIPK2, FGF-2, CDK4, TGIF1
FM	GO:0030151 - molybdenum ion binding	5,88x10 ⁻²	4	XDH, MOCOS, MARC2, AOX1

APÊNDICE E – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas ($P < 0,10$) dos genes do módulo Azul

(continuação)

Cat ¹	Termo	P-ajust ²	N ³	Genes
CC	GO:0005581 - collagen	6,13x10 ⁻²	6	COL1A1, COL1A2, TNX, LOX, COL3A1, LUM
CC	GO:0042995 - cell projection	6,29x10 ⁻²	26	THY1, APP, MSN, MYOC, CXCR4, EZR, MTPN, SWAP70, CLIC4, FGD1, CACNA1A, WASF1, CTNNA1, PPT1, ARPC3, SEPT2, GSN, AIF1, LCP1, DPYSL2, RNASE4, WASF2, S100A11, NCS1, PKD2, ANXA1
PB	GO:0002253 - activation of immune response	6,50x10 ⁻²	10	THY1, FYN, SYK, C1S, FCER1G, C2, TLR2, RIPK2, C1QB, C1QA
PB	GO:0060324 - face development	6,52x10 ⁻²	5	COL1A1, SGPL1, ASPH, PDGFRA, MMP2
PB	GO:0060322 - head development	6,52x10 ⁻²	5	COL1A1, SGPL1, ASPH, PDGFRA, MMP2
PB	GO:0002684 - positive regulation of immune system process	6,53x10 ⁻²	18	THY1, FYN, SASH3, C1QB, THBS1, S100B, INPP5D, SYK, C1S, FCER1G, ICAM1, IL18, C2, TLR2, CARD11, RIPK2, TLR4, C1QA
CC	GO:0042383 - sarcolemma	6,69x10 ⁻²	7	ANXA2, TNX, BGN, CAV1, COL6A2, ITGB1, ANXA1
FM	GO:0004180 - carboxypeptidase activity	6,85x10 ⁻²	7	CPZ, CPM, CPQ, AEBP1, CPE, SCPEP1, CTSA
PB	GO:0030323 - respiratory tube development	7,15x10 ⁻²	10	FGFR2, SPRY2, ADAMTS2, MMP14, HHIP, PDGFRA, LOX, HOPX, FGF-2, CTGF
PB	GO:0030324 - lung development	7,15x10 ⁻²	10	FGFR2, SPRY2, ADAMTS2, MMP14, HHIP, PDGFRA, LOX, HOPX, FGF-2, CTGF

APÊNDICE E – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas (P<0,10) dos genes do módulo Azul

(continuação)

Cat ¹	Termo	P-ajust ²	N ³	Genes
PB	GO:0045597 - positive regulation of cell differentiation	7,39x10 ⁻²	14	CSF1, IgFBp3, PPARG, SASH3, HOPX, SCIN, INPP5D, LPL, SYK, MSR1, SERPINF1, ID2, FGF-2, TGIF1
PB	GO:0060541 - respiratory system development	7,66x10 ⁻²	10	FGFR2, SPRY2, ADAMTS2, MMP14, HHIP, PDGFRA, LOX, HOPX, FGF-2, CTGF
PB	GO:0031589 - cell- substrate adhesion	7,72x10 ⁻²	9	THY1, TNX, ITGB5, NID2, FN1, COL3A1, INTB3, ITGB1, CTGF
PB	GO:0002460 - adaptive immune response [...]	7,72x10 ⁻²	9	INPP5D, C1S, FCER1G, PRKCD, ICAM1, IL18, C1QB, C1QA, SWAP70
PB	GO:0002250 - adaptive immune response	7,72x10 ⁻²	9	INPP5D, C1S, FCER1G, PRKCD, ICAM1, IL18, C1QB, C1QA, SWAP70
PB	GO:0032535 - regulation of cellular component size	7,74x10 ⁻²	13	GSN, SCIN, APP, TMSB4X, EDN1, PPT1, ARPC3, CACNA1A, RASGRP4, FGF-2, TMSB10, EMP3, TGFB1
PB	GO:0010171 - body morphogenesis	8,05x10 ⁻²	5	COL1A1, SGPL1, ASPH, PDGFRA, MMP2
PB	GO:0001775 - cell activation	8,18x10 ⁻²	17	FYN, IMPDH1, LCP2, CXCR4, FGG, SWAP70, S100B, SYK, FCER1G, CXCL12, ICAM1, PRKCD, CARD11, NDRG1, TLR4, RIPK2, FKBP1
PB	GO:0008219 - cell death	8,18x10 ⁻²	24	FAM188A, TNFRSF1B, PPT1, SRGN, BNIP3L, RTN3, ITM2B, CFLAR, CASP4, TGFB1, CIDEA, LYZ, DNASE2, TMEM173, gpIII, DAP, CACNA1A, CASP8, TNFAIP8, RIPK2, FGF-2, PYCARD, STK4, EIF2AK3
PB	GO:0042325 - regulation of phosphorylation	8,28x10 ⁻²	21	DUSP6, THY1, MAP3K13, TNX, CSF1, EDN1, CDKN2B, HMGCR, LPAR1, THBS1, HGF, SPRY1, SYK, SPRY2, CAV1, VAV2, TRIB2, CCND2, DGKA, FGF-2, FKBP1

APÊNDICE E – Análise de enriquecimento funcional efetuada no DAVID v6.7. Categorias significativas ($P < 0,10$) dos genes do módulo Azul

(conclusão)				
Cat ¹	Termo	P-ajust ²	N ³	Genes
PB	GO:0016202 - regulation of striated muscle tissue development	9,10x10 ⁻²	6	FGFR2, GJA1, CENPF, IgFBp3, FGF-2, TGFB1
PB	GO:0018149 - peptide cross-linking	9,10x10 ⁻²	6	BGN, F13A1, COL3A1, ANXA1, DCN, THBS1
PB	GO:0048634 - regulation of muscle development	9,10x10 ⁻²	6	FGFR2, GJA1, CENPF, IgFBp3, FGF-2, TGFB1
PB	GO:0016192 - vesicle-mediated transport	9,16x10 ⁻²	27	SEC24D, SEC23B, CDC42SE1, THBS1, SCIN, SCRIN1, MSR1, FCER1G, NECAP2, CACNA1A, STX12, DAB2, SH3GL1, ELMO1, PPT1, ARFGAP3, RTN3, KDELR2, AP1S1, GSN, CLTA, DNM1, CAP1, ERGIC3, WASF2, AP1G2, SCARA5
PB	GO:0016485 - protein processing	9,67x10 ⁻²	10	DHCR24, CPE, ADAMTS2, MMP14, C1S, SRGN, C2, C1QB, SEC11A, C1QA
FM	GO:0005518 - collagen binding	9,93x10 ⁻²	5	TNX, ABI3BP, LUM, ECM2, THBS1

¹Categoria do Gene Ontology (GO): FM - Função molecular, PB - Processos biológicos, KP - Vias KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes); ²Valor de P ajustado com a metodologia de Benjamini e Hochberg (1995) (FDR); ³Número de genes em cada termo GO.

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continua)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0032879	<i>regulation of localization</i>	1,56x10 ⁻⁸	43	THY1, PYCARD, TGFB1, SEPT2, PPT1, MEST, CTSH, THBS1, NCS1, CCL24, ANXA2, TLR2, CSF1, TMSB4X, MSR1, FKBP1, PPARG, PEA15, FGF-2, LCP1, LPL, TLR40, CXCL12, PKD2, CAV1, P2RX4, CLIC4, ADIPOQ, RNASE4, CALR, TXN, CENPF, FCER1G, GPC3, GPAM, INTB3, SCIN, SERP1, ANXA1, ICAM1, CACNA1A, CXCR4, EDN1 ACACA, GNA15, THY1, MYDGF, SPI1, HSD17B11, PDE3B, FGD2, NCS1, CCL24, SPRY2, FGF-2, MACF1, LCP1, P2RX4, SCARA5, CTSB, RGL1, NOX4, RIPK2, GPAM, ASPH, CASP8, ENSBTAG00000002051, PDIA5, CDC42SE1, HGF, SPRY1, RGS10, IQGAP1, FGL2, MSR1, SPARC, NOV, MEIS2, PKD2, ENSBTAG00000011330, RNASE4, TRIM38, SERPINF1, DGKA, IGFBP4, ARPC3, ECM2, ETV1, ANXA5, PYCARD, TKT, C1S, ANXA2, TFE3, PNN, PPARG, AEBP1, ID2, SFXN1, PAPSS2, MEOX1, TRIB2, GDI1, PPIA, RAB1A, LRRK1, TNX, CARHSP1, CAMK1, Mail, CREBL2, MEST, MAP3K13, FKBP1, ANGPTL1, CTGF, STK38, IL1R1, TLR40, C2, TFPI2, PREX1, RASL11B, SERPING1, PYGL, TUSC3, CD9, CASP4, PDE1A, PTPRE, CENPF, PLAU, GPC3, TIPIN, INTB3, ANXA1, PBX3, EDN1, BNIP3L, SLC6A4, TGFB1, PPT1, CPE, A2M, YWHAQ, WASF2, EMP3, CSF1, LRRC17, SDCBP, PDIA6, C1QB, ENSBTAG00000019237, ALDH9A1, NOTCH2, ARHGAP25, C1QC, TAF1D, IL18, HOPX, MTA3, CCND2, ICAM1, TIMP1, GSN, FGL1, COL1A1, S100A4, CTSH, PDIA4, THBS1, MGP, GJA1, CX3CR1, ENSBTAG00000008902, VSIG4, CXCL12, CFLAR, ASPN, TNFRSF1B, COL1A2, DAPK1, FBXO8, PTGS1, LITAF, S100B, SCIN, FYN, TXNRD1, HMGB2, IRAK4, IGFBP6, COL3A1, TGIF1, TMSB10, TLR2, XDH, TMSB4X, FGG, ARFGAP3, MEIS3, RSU1, RGS7, C1QA, TADA1, PLA2G4A, MAOA, CALR, ZNF512, FCER1G, ITM2B, TRIM27, PROS1, F13A1, EZR, ITGB1, CACNA1A, APBB1IP, SEPT2, CYTH4, TBC1D9, CDKN2B, LMO4, DUSP6, STK4, PEA15, KDELR2, ELMO1, LPL, SASH3, CAV1, DNASE2, CLIC4, ARHGAP30, ADIPOQ, EFEMP2, SRGAP1, PDIA3, LCAT, IQGAP2, TXN, BTK, RASGRP4, ZNF227, HSP90B1, CERS2, SERP1, CDC7, CXCR4, CDK4
GO: 0065007	<i>biological regulation</i>	3,85x10 ⁻⁷	207	THY1, PYCARD, TGFB1, SEPT2, PPT1, THBS1, NCS1, ANXA2, TLR2, PEA15, FGF-2, LCP1, TLR40, PKD2, CAV1, P2RX4, ADIPOQ, RNASE4, CALR, TXN, CENPF, FCER1G, GPC3, GPAM, INTB3, SCIN, SERP1, ANXA1, CACNA1A, EDN1
GO: 0051049	<i>regulation of transport</i>	4,82x10 ⁻⁶	30	THY1, PYCARD, TGFB1, SEPT2, PPT1, THBS1, NCS1, ANXA2, TLR2, PEA15, FGF-2, LCP1, TLR40, PKD2, CAV1, P2RX4, ADIPOQ, RNASE4, CALR, TXN, CENPF, FCER1G, GPC3, GPAM, INTB3, SCIN, SERP1, ANXA1, CACNA1A, EDN1

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continuação)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0050793	<i>regulation of developmental process</i>	4,82x10 ⁻⁶	39	THY1, TGFB1, CDC42SE1, HGF, SPRY1, THBS1, TGIF1, MGP, GJA1, CX3CR1, NCS1, XDH, CSF1, MSR1, TFE3, PPARG, LRRC17, FGF-2, LPL, ID2, SASH3, CAV1, ASPN, ADIPOQ, CALR, NOTCH2, CENPF, C1QC, RIPK2, SERPINF1, INTB3, HOPX, SCIN, FYN, CAMK1, EZR, ITGB1, CACNA1A, EDN1
GO: 0042127	<i>regulation of cell proliferation</i>	9,63x10 ⁻⁶	38	TGFB1, CDKN2B, SPRY1, MYDGF, THBS1, TGIF1, GJA1, CCL24, CSF1, SPRY2, PPARG, FGF-2, SPARC, VSIG4, TLR40, SASH3, CAV1, PLA2G4A, CD9, RNASE4, CALR, NOX4, CENPF, PLAU, RIPK2, GPC3, PTGS1, TIPIN, SERPINF1, GPAM, IL18, SCIN, ANXA1, CDC7, ITGB1, ASPH, CDK4, EDN1
GO: 0050789	<i>regulation of biological process</i>	1,22x10 ⁻⁵	186	BNIP3L, GNA15, THY1, TGFB1, PPT1, A2M, MYDGF, YWHAQ, WASF2, SPI1, PDE3B, FGD2, NCS1, CCL24, CSF1, SPRY2, LRRC17, FGF-2, MACF1, LCP1, P2RX4, SDCBP, PDIA6, C1QB, ENSBTAG00000019237, NOTCH2, RGL1, NOX4, ARHGAP25, C1QC, RIPK2, GPAM, TAF1D, IL18, HOPX, MTA3, CCND2, ICAM1, GSN, ASPH, CASP8, ENSBTAG00000002051, PDIA5, FGL1, CDC42SE1, COL1A1, S100A4, HGF, CTSH, SPRY1, RGS10, PDIA4, THBS1, IQGAP1, MGP, GJA1, FGL2, CX3CR1, ENSBTAG00000008902, MSR1, SPARC, VSIG4, NOV, MEIS2, CXCL12, PKD2, CFLAR, ASPN, TNFRSF1B, COL1A2, DAPK1, ENSBTAG00000011330, RNASE4, TRIM38, FBXO8, PTGS1, LITAF, SERPINF1, S100B, DGKA, IGFBP4, ARPC3, SCIN, FYN, ECM2, TXNRD1, ETV1, HMGB2, ANXA5, PYCARD, IRAK4, IGFBP6, COL3A1, TGIF1, TKT, C1S, TMSB10, ANXA2, TLR2, XDH, TMSB4X, FGG, TFE3, PNN, PPARG, ARFGAP3, MEIS3, RSU1, RGS7, AEBP1, ID2, C1QA, TADA1, MEOX1, PLA2G4A, TRIB2, GDI1, PPIA, CALR, RAB1A, ZNF512, LRRK1, FCER1G, ITM2B, TNX, TRIM27, CARHSP1, CAMK1, EZR, ITGB1, Mail, CACNA1A, CREBL2, APBB1IP, SEPT2, CYTH4, MEST, TBC1D9, MAP3K13, CDKN2B, LMO4, DUSP6, STK4, FKBP1, PEA15, ANGPTL1, CTGF, STK38, IL1R1, ELMO1, LPL, TLR40, C2, SASH3, PREX1, CAV1, CLIC4, RASL11B, ARHGAP30, TUSC3, ADIPOQ, CD9, SRGAP1, CASP4, PDE1A, PDIA3, IQGAP2, TXN, PTPRE, CENPF, BTK, PLAU, GPC3, TIPIN, RASGRP4, ZNF227, HSP90B1, INTB3, CERS2, SERP1, ANXA1, PBX3, CDC7, CXCR4, CDK4, EDN1
GO: 0001568	<i>blood vessel development</i>	1,22x10 ⁻⁵	22	THY1, COL1A2, COL1A1, LOX, RNASE4, COL3A1, WASF2, MMP2, THBS1, LAMA4, POFUT1, GJA1, ANXA2, IL18, CTGF, FGF-2, CXCL12, NSDHL, CASP8, CAV1, CXCR4, EDN1

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continuação)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0048519	<i>negative regulation of biological process</i>	1,34x10 ⁻⁵	67	BNIP3L, HMGB2, ANXA5, THY1, PPT1, A2M, COL3A1, YWHAQ, TGIF1, NCS1, TMSB10, ANXA2, TLR2, TMSB4X, SPRY2, PPARG, LRRC17, RGS7, FGF-2, MACF1, ID2, P2RX4, CALR, NOX4, FCER1G, C1QC, GPAM, TRIM27, HOPX, ITGB1, GSN, ASPH, CACNA1A, COL1A1, HGF, CDKN2B, SPRY1, RGS10, THBS1, GJA1, CX3CR1, DUSP6, FKBP1, PEA15, VSIG4, TLR40, PKD2, CFLAR, CAV1, ASPN, CLIC4, TNFRSF1B, ADIPOQ, CD9, ENSBTAG00000011330, CASP4, RNASE4, TXN, PTPRE, CENPF, GPC3, TIPIN, SERPINF1, HSP90B1, INTB3, SCIN, EDN1
GO: 0002682	<i>regulation of immune system process</i>	5,80x10 ⁻⁵	29	THY1, A2M, COL3A1, THBS1, C1S, TLR2, CSF1, TFE3, LRRC17, VSIG4, TLR40, ID2, C2, C1QA, SASH3, CAV1, C1QB, ADIPOQ, PTPRE, CENPF, FCER1G, C1QC, RIPK2, GPAM, S100B, IL18, SCIN, FYN, ICAM1
GO: 0009987	<i>cellular process</i>	9,31x10 ⁻⁵	296	ACACA, GNA15, THY1, ENSBTAG00000013761, PSPH, HACE1, POFUT1, PDXDC1, HSD17B11, SEPT8, ACSM1, NCS1, SPRY2, CIT, gpIII, FUT10, COL12A1, FGF-2, FKBP14, MACF1, LCP1, SLC26A2, DNAJB11, ENSBTAG00000012317, FKBP11, P2RX4, NUDT5, SCARA5, RCL1, NPC2, FAM188A, G6PD, DCHS2, NOX4, ACO1, PRKCD, CTNNA1, RIPK2, GPAM, TMEM173, DSE, ASPH, CASP8, SEC11A, PDIA5, SLC39A7, CDC42SE1, HGF, CSF1R, SPRY1, SEC24D, CACNA1G, MSR1, LOC534578, PKD2, RIMKLB, CENPO, SCRIN1, GBA, ENSBTAG00000011330, RNASE4, FKBP10, SERPINF1, AXL, ERGIC3, PRKD1, KCND1, ITGB5, CD44, ECM2, NAP1L5, PYCARD, ADPGK, CHTF8, DAB2, SLC25A24, ANXA2, PNN, PPARG, DAP, SFXN3, AEBP1, BGN, SLC37A3, ID2, SFXN1, PAPSS2, ADAMTS2, DNAJC14, ORMDL2, PPIA, PPIC, LRRK1, VIM, YWHAZ, DCN, PMM2, MTHFD1L, ENSBTAG00000008635, TNX, MOG, CAMK1, MST1R, PGAM1, MAP3K13, EXT2, MSN, MANBA, G6PC3, ENSBTAG00000020070, SH3GL1, EPHX1, FKBP1, CTGF, STK38, MGST1, TK2, SLC16A7, TLR40, PYGL, TUSC3, PPIB, CD9, MERTK, PTPRE, CENPF, PLAUI, IDH1, TIPIN, ATP9B, INTB3, EIF4A1, ANXA1, RPN2, SLC37A2, ACSBG1, MAP3K5, DCLK2, FKBP9, EDN1, CAP1, HACD2, SLC6A4, TGFB1, PPT1, ACSF2, DPYSL2, YWHAQ, WASF2, CLTA, EMP3, PCK1, SYK, GPNMB, PYCR1, UGGT2, MTHFD2, PCDH18, F11R, FAT3, PDIA6, ITM2C, AP1S1, CNN3, ENSBTAG00000012961, ENSBTAG00000019237, ALDH9A1, NAP1L1, NDRG1, NOTCH2, SEC61B, TUBA1A, BACE2, XPO6, SLC25A16, VCAN, HOPX, CCND2, ICAM1, TFEC, TIMP1, GSN, ADCY3, ATP8B2, TNFAIP8, CNTN1, MOCOS, SLC39A1, COL1A1, AIF1, RTN3, LYZ, PDIA4, THBS1, MGP, GJA1, ALOX5, CHIP29, CX3CR1, KIF3B, PTPRC, CXCL12, ERLIN2,

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continuação)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0009987	<i>cellular process</i>	9,31x10 ⁻⁵	296	<p>TNFRSF1B, ACLY, COL1A2, DAPK1, PAM, PTPN9, FBLN5, FBXO8, HK1, PTGS1, S100B, SCIN, SLC25A35, PTTG1IP, ST3GAL4, FYN, DEGS1, TXNRD1, NTRK2, HMGB2, TM9SF1, CYB561, IRAK4, LOX, COL3A1, MAN2A1, ELOVL5, NECAP2, TGIF1, TOP2A, SEC23B, TMSB10, TLR2, XDH, TMSB4X, FGG, HVCN1, ARFGAP3, SFXN2, NCF2, PTPRA, TADA1, CDS2, DNM1, PLA2G4A, PTGIS, MAOA, PCYOX1L, CALR, FCER1G, ATP1B3, ENSBTAG00000003228, ITM2B, F13A1, MMP14, EZR, ITGB1, CACNA1A, PTPN13, SEPT2, HACD4, CDKN2B, SLC24A3, ENSBTAG000000024715, LMO4, DUSP6, EPHB3, STK4, KDELR2, ELMO1, LPL, CAV1, DNASE2, SCN8A, ADIPOQ, PDIA3, LCAT, RNF114, TXN, LAMA4, PLD2, BTK, SGIP1, CIDEA, HIATL1, KDSR, RASGRP4, HSP90B1, CERS2, SERP1, CDC7, CXCR4, CDK4</p> <p>ACACA, SLC6A4, THY1, TGFB1, PPT1, ENSBTAG000000013761, DPYSL2, WASF2, POFUT1, NCS1, CSF1, SPRY2, LRRC17, FGF-2, PCDH18, F11R, P2RX4, ITM2C, CTSZ, ALDH9A1, NOTCH2, NOX4, PRKCD, GPAM, IL18, HOPX, TIMP1, ASPH, CASP8, COL1A1, HGF, CTSH, SPRY1, THBS1, MGP, GJA1, CX3CR1, MSR1, MEIS2, CXCL12, PKD2, ASPN, PITPNB, COL1A2, RNASE4, PTGS1, SERPINF1, S100B, SLC1A4, FYN, TXNRD1, HMGB2, ANXA5, IRAK4, LOX, COL3A1, MMP2, TGIF1, DAB2, ANXA2, XDH, FGG, PPARG, LXN, ID2, SFXN1, PAPSS2, ADAMTS2, MAOA, CALR, TNX, PROS1, F13A1, MMP14, ITGB1, CACNA1A, MST1R, CDKN2B, EXT2, MFNG, LMO4, FKBP1, CTGF, TLR40, TFPI2, SASH3, NSDHL, CAV1, DNASE2, SERPING1, ADIPOQ, CD9, EFEMP2, UGDH, RNF114, CENPF, LAMA4, GPC3, SERP1, ANXA1, CXCR4, EDN1</p> <p>ACACA, GNA15, ANXA5, SLC6A4, TGFB1, PPT1, CPE, EMP3, HSD17B11, TMSB10, CCL24, CSF1, TMSB4X, FGG, PPARG, FGF-2, ID2, SFXN1, PAPSS2, P2RX4, SCARA5, PDIA6, MAOA, ENSBTAG000000019237, ALDH9A1, NOX4, GPAM, PROS1, F13A1, EZR, TIMP1, GSN, CACNA1A, PDIA5, CDC42SE1, CTSH, PDIA4, FKBP1, KDELR2, LPL, PKD2, TFPI2, SASH3, CAV1, DNASE2, SERPING1, PYGL, TUSC3, COL1A2, ADIPOQ, CD9, EFEMP2, PDIA3, LCAT, TXN, PTGS1, S100B, RASGRP4, ARPC3, SCIN, FYN, TXNRD1, EDN1</p>
GO: 0032501	<i>multicellular organismal process</i>	9,41x10 ⁻⁵	102	
GO: 0065008	<i>regulation of biological quality</i>	9,41x10 ⁻⁵	63	

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continuação)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0032502	<i>developmental process</i>	1,44x10 ⁻⁴	86	CAP1, HMGB2, SLC6A4, THY1, TGFB1, PPT1, LOX, ENSBTAG00000013761, COL3A1, DPYSL2, WASF2, MMP2, POFUT1, TGIF1, DAB2, NCS1, ANXA2, XDH, CSF1, SPRY2, PPARG, LRRC17, FGF-2, PCDH18, ID2, SFXN1, PAPSS2, F11R, P2RX4, ITM2C, ADAMTS2, CTSZ, CALR, NOTCH2, NOX4, PRKCD, IL18, HOPX, MMP14, TIMP1, ITGB1, ASPH, CASP8, CACNA1A, MST1R, COL1A1, HGF, CTSH, CDKN2B, EXT2, SPRY1, THBS1, MFNG, MGP, GJA1, LMO4, CX3CR1, STK4, CTGF, MEIS2, CXCL12, PKD2, NSDHL, CAV1, DNASE2, ASPN, PITPNB, COL1A2, ADIPOQ, CD9, RNASE4, UGDH, RNF114, CENPF, LAMA4, BTK, GPC3, SERPINF1, S100B, RASGRP4, SERP1, ANXA1, FYN, TXNRD1, CXCR4, EDN1
GO: 0048523	<i>negative regulation of cellular process</i>	1,44x10 ⁻⁴	57	BNIP3L, HMGB2, THY1, PPT1, YWHAQ, TGIF1, TMSB10, TMSB4X, SPRY2, PPARG, LRRC17, RGS7, FGF-2, MACF1, ID2, CALR, NOX4, FCER1G, C1QC, GPAM, TRIM27, HOPX, ITGB1, GSN, ASPH, CACNA1A, COL1A1, HGF, CDKN2B, SPRY1, RGS10, THBS1, GJA1, CX3CR1, DUSP6, FKBP1, PEA15, VSIG4, PKD2, CFLAR, CAV1, ASPN, CLIC4, ADIPOQ, CD9, CASP4, RNASE4, TXN, PTPRE, CENPF, GPC3, TIPIN, SERPINF1, HSP90B1, INTB3, SCIN, EDN1
GO: 0010743	<i>regulation of macrophage derived foam cell differentiation</i>	1,53x10 ⁻⁴	6	CSF1, ADIPOQ, MSR1, INTB3, PPARG, LPL
GO: 0048518	<i>positive regulation of biological process</i>	1,73x10 ⁻⁴	69	BNIP3L, HMGB2, THY1, PYCARD, TGFB1, PPT1, MYDGF, TGIF1, C1S, CCL24, ANXA2, TLR2, CSF1, TFE3, PPARG, FGF-2, ID2, C1QA, P2RX4, C1QB, CALR, FCER1G, ITM2B, RIPK2, GPAM, IL18, HOPX, CCND2, CAMK1, ICAM1, ITGB1, CASP8, S100A4, CTSH, CDKN2B, SPRY1, THBS1, GJA1, DUSP6, STK4, MSR1, LPL, MEIS2, TLR40, C2, CXCL12, SASH3, CFLAR, CAV1, ADIPOQ, CASP4, RNASE4, TRIM38, PDIA3, CENPF, GPC3, TIPIN, LITAF, SERPINF1, S100B, RASGRP4, SCIN, SERP1, ANXA1, FYN, CDC7, ECM2, CDK4, EDN1
GO: 0048522	<i>positive regulation of cellular process</i>	2,78x10 ⁻⁴	62	BNIP3L, HMGB2, THY1, PYCARD, TGFB1, PPT1, MYDGF, TGIF1, CCL24, ANXA2, TLR2, CSF1, TFE3, PPARG, FGF-2, ID2, P2RX4, CALR, FCER1G, ITM2B, RIPK2, GPAM, IL18, HOPX, CCND2, CAMK1, ICAM1, ITGB1, CASP8, S100A4, CTSH, CDKN2B, THBS1, GJA1, DUSP6, STK4, MSR1, LPL, MEIS2, TLR40, CXCL12, SASH3, CFLAR, CAV1, ADIPOQ, CASP4, RNASE4, TRIM38, PDIA3, CENPF, GPC3, TIPIN, LITAF, SERPINF1, RASGRP4, SCIN, SERP1, ANXA1, CDC7, ECM2, CDK4, EDN1

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continuação)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0010646	<i>regulation of cell communication</i>	2,78x10 ⁻⁴	46	THY1, S100A4, CYTH4, HGF, TBC1D9, CDKN2B, SPRY1, RGS10, THBS1, TGIF1, IQGAP1, GJA1, FGD2, DUSP6, CCL24, TLR2, CSF1, SPRY2, ARFGAP3, RGS7, STK38, FGF-2, TLR40, PREX1, CFLAR, CAV1, ASPN, P2RX4, ADIPOQ, TRIB2, CALR, TRIM38, IQGAP2, RGL1, PTPRE, FBXO8, RIPK2, GPC3, LITAF, S100B, RASGRP4, SERP1, CASP8, CACNA1A, ENSBTAG00000002051, EDN1
GO: 0032787	<i>monocarboxylic acid metabolic process</i>	8,99x10 ⁻⁴	21	ACACA, HACD2, PTGIS, ADIPOQ, HACD4, ACSF2, ALDH9A1, ELOVL5, PCK1, G6PC3, ACSM1, ALOX5, PTGS1, IDH1, GPAM, MTHFD1L, MTHFD2, LPL, ACSBG1, DEGS1, EDN1
GO: 0048754	<i>branching morphogenesis of an epithelial tube</i>	8,99x10 ⁻⁴	10	CSF1, SPRY2, CTSZ, CTSH, FGF-2, MMP14, CXCL12, CXCR4, GPC3, EDN1
GO: 0044259	<i>multicellular organismal macromolecule [...]</i>	9,26x10 ⁻⁴	6	ACACA, ADAMTS2, COL1A1, TNX, COL3A1, MMP2
GO: 0035295	<i>tube development</i>	1,45x10 ⁻³	20	ADAMTS2, CTSZ, LOX, CTSH, SPRY1, TGIF1, GJA1, LMO4, GPC3, CSF1, SPRY2, HOPX, CTGF, FGF-2, MMP14, CXCL12, CASP8, CXCR4, P2RX4, EDN1
GO: 0010324	<i>membrane invagination</i>	1,63x10 ⁻³	14	CAP1, SCARA5, CDC42SE1, PPT1, AP1S1, WASF2, THBS1, FCER1G, NECAP2, DAB2, SH3GL1, MSR1, ELMO1, DNM1
GO: 0006897	<i>endocytosis</i>	1,63x10 ⁻³	14	CAP1, SCARA5, CDC42SE1, PPT1, AP1S1, WASF2, THBS1, FCER1G, NECAP2, DAB2, SH3GL1, MSR1, ELMO1, DNM1
GO: 0002376	<i>immune system process</i>	1,76x10 ⁻³	42	ENPP2, BNIP3L, HMGB2, THY1, TGFB1, CDKN2B, MSN, THBS1, CX3CR1, C1S, CCL24, TLR2, TFE3, FKBP1, PPARG, LRRC17, IL1R1, LCP1, TLR40, ID2, C2, CXCL12, C1QA, TNFAIP8L2, SFXN1, CAV1, DNASE2, C1QB, CALR, ENSBTAG00000004815, NDRG1, FCER1G, PRKCD, RIPK2, GPAM, TMEM173, IL18, FYN, ICAM1, TIMP1, CASP8, CXCR4
GO: 0030036	<i>actin cytoskeleton organization</i>	2,14x10 ⁻³	15	CAP1, CNN3, AIF1, RNASE4, CALR, WASF2, TMSB10, TMSB4X, TNX, SCIN, ELMO1, LCP1, EZR, ITGB1, GSN
GO: 0018149	<i>peptide cross-linking</i>	2,28x10 ⁻³	6	COL3A1, F13A1, ANXA1, BGN, THBS1, DCN

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continuação)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0009966	<i>regulation of signal transduction</i>	2,28x10 ⁻³	35	S100A4, CYTH4, HGF, TBC1D9, SPRY1, RGS10, THBS1, IQGAP1, GJA1, FGD2, DUSP6, CCL24, CSF1, SPRY2, ARFGAP3, RGS7, STK38, FGF-2, TLR40, PREX1, CFLAR, CAV1, P2RX4, ADIPOQ, TRIB2, TRIM38, IQGAP2, RGL1, FBXO8, RIPK2, LITAF, RASGRP4, CASP8, ENSBTAG00000002051, EDN1
GO: 0030199	<i>collagen fibril organization</i>	2,28x10 ⁻³	6	ANXA2, COL1A2, ADAMTS2, COL1A1, LOX, COL3A1
GO: 0065009	<i>regulation of molecular function</i>	2,37x10 ⁻³	35	GNA15, HMGB2, THY1, PYCARD, TGFB1, PPT1, HGF, TBC1D9, MAP3K13, CDKN2B, SPRY1, THBS1, DUSP6, NCS1, CCL24, TLR2, CSF1, SPRY2, PPARG, ARFGAP3, STK38, FGF-2, TLR40, ID2, PKD2, CAV1, TRIB2, CTSB, RNASE4, GDI1, RIPK2, DGKA, CCND2, ENSBTAG00000002051, EDN1
GO: 0023060	<i>(obsolete) signal transmission</i>	2,46x10 ⁻³	57	GNA15, SLC6A4, PPT1, IRAK4, YWHAQ, WASF2, PDE3B, TLR2, FGG, PPARG, RSU1, FGF-2, P2RX4, SDCBP, MAOA, GDI1, RAB1A, ALDH9A1, LRRK1, RGL1, ARHGAP25, FCER1G, TNX, CAMK1, CACNA1A, ENSBTAG00000002051, APBB1IP, FGL1, HGF, MAP3K13, CDKN2B, THBS1, IQGAP1, FGL2, DUSP6, STK4, FKBP1, ANGPTL1, STK38, IL1R1, ELMO1, TLR40, PKD2, CAV1, RASL11B, ARHGAP30, COL1A2, DAPK1, CD9, SRGAP1, PDE1A, IQGAP2, BTK, TIPIN, ANXA1, CDK4, EDN1
GO: 0030029	<i>actin filament-based process</i>	2,46x10 ⁻³	15	CAP1, CNN3, AIF1, RNASE4, CALR, WASF2, TMSB10, TMSB4X, TNX, SCIN, ELMO1, LCP1, EZR, ITGB1, GSN
GO: 0009611	<i>response to wounding</i>	2,62x10 ⁻³	22	CD163, ANXA5, SERPING1, PYCARD, C1QB, TGFB1, EFEMP2, THBS1, GJA1, ALOX5, C1S, TLR2, FGG, ACKR1, PROS1, F13A1, TLR40, C2, C1QA, TFPI2, PAPSS2, Mail
GO: 0042221	<i>response to chemical</i>	2,62x10 ⁻³	40	ENPP2, HMGB2, ANXA5, SLC6A4, MEST, CTSH, COL3A1, CDKN2B, GPX8, MMP2, THBS1, PCK1, CX3CR1, PYCR1, CCL24, TLR2, EPHX1, FKBP1, PPARG, TLR40, ID2, CAV1, P2RX4, ADIPOQ, RNASE4, ACO1, FCER1G, GPX7, PLAUI, RIPK2, PTGS1, IDH1, HIATL1, GPAM, HSP90B1, SERP1, FYN, ACSBG1, CASP8, EDN1
GO: 0023051	<i>regulation of signaling</i>	2,62x10 ⁻³	35	S100A4, CYTH4, HGF, TBC1D9, SPRY1, RGS10, THBS1, IQGAP1, GJA1, FGD2, DUSP6, CCL24, CSF1, SPRY2, ARFGAP3, RGS7, STK38, FGF-2, TLR40, PREX1, CFLAR, CAV1, P2RX4, ADIPOQ, TRIB2, TRIM38, IQGAP2, RGL1, FBXO8, RIPK2, LITAF, RASGRP4, CASP8, ENSBTAG00000002051, EDN1

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continuação)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0044236	<i>multicellular organismal metabolic process</i>	2,79x10 ⁻³	6	ACACA, ADAMTS2, COL1A1, TNX, COL3A1, MMP2
GO: 0008610	<i>lipid biosynthetic process</i>	3,43x10 ⁻³	21	ACACA, HACD2, ACLY, PTGIS, HACD4, RNASE4, LCAT, ELOVL5, PCK1, ACSM1, PTGS1, HSD17B12, GPAM, KDSR, CERS2, FGF-2, LPL, CDS2, NSDHL, DEGS1, EDN1
GO: 0032680	<i>regulation of tumor necrosis factor production</i>	3,43x10 ⁻³	7	TLR2, ADIPOQ, TLR40, THBS1, FCER1G, SASH3, RIPK2
GO: 0045649	<i>regulation of macrophage differentiation</i>	3,92x10 ⁻³	4	CSF1, ADIPOQ, ID2, C1QC
GO: 0048583	<i>regulation of response to stimulus</i>	4,96x10 ⁻³	24	TNFRSF1B, THY1, C1QB, ENSBTAG00000011330, A2M, COL3A1, PTPRE, CENPF, THBS1, FCER1G, RIPK2, C1S, ANXA2, TLR2, S100B, HOPX, TLR40, FYN, C2, CXCL12, C1QA, SASH3, CAV1, EDN1
GO: 0022614	<i>membrane to membrane docking</i>	5,02x10 ⁻³	3	MSN, ICAM1, EZR
GO: 0040037	<i>negative regulation of fibroblast [...]</i>	5,02x10 ⁻³	3	SPRY2, SPRY1, THBS1
GO: 0040012	<i>regulation of locomotion</i>	6,91x10 ⁻³	14	THY1, CTSH, THBS1, CCL24, TLR2, CSF1, TMSB4X, INTB3, FGF-2, CXCL12, ICAM1, CXCR4, CLIC4, EDN1
GO: 0001763	<i>morphogenesis of a branching structure</i>	6,91x10 ⁻³	10	CSF1, SPRY2, CTSZ, CTSH, FGF-2, MMP14, CXCL12, CXCR4, GPC3, EDN1
GO: 0010171	<i>body morphogenesis</i>	7,24x10 ⁻³	4	COL1A1, MMP2, ASPH, GPC3
GO: 0002720	<i>positive regulation of cytokine [...]</i>	7,24x10 ⁻³	4	TLR2, TLR40, FCER1G, SASH3

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continuação)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0051338	<i>regulation of transferase activity</i>	7,72x10 ⁻³	16	THY1, TRIB2, HGF, MAP3K13, CDKN2B, SPRY1, THBS1, DUSP6, CSF1, DGKA, SPRY2, STK38, FGF-2, CCND2, CAV1, EDN1
GO: 0070391	<i>response to lipoteichoic acid</i>	1,22x10 ⁻²	3	TLR2, TLR40, RIPK2
GO: 0016192	<i>vesicle-mediated transport</i>	1,22x10 ⁻²	25	CAP1, CDC42SE1, PPT1, RTN3, WASF2, CLTA, THBS1, SEC24D, NECAP2, DAB2, SEC23B, SH3GL1, MSR1, KDELR2, ARFGAP3, ELMO1, DNM1, SCARA5, SCRIN1, AP1S1, FCER1G, SGIP1, SCIN, ERGIC3, GSN
GO: 0010871	<i>negative regulation of receptor biosynthetic [...]</i>	1,22x10 ⁻²	3	ADIPOQ, INTB3, PPARG
GO: 0061024	<i>membrane organization</i>	1,22x10 ⁻²	16	CAP1, SCARA5, CDC42SE1, PPT1, CD9, AP1S1, WASF2, THBS1, FCER1G, NECAP2, DAB2, SH3GL1, MSR1, ELMO1, CAV1, DNM1
GO: 0016477	<i>cell migration</i>	1,22x10 ⁻²	15	CAP1, MSN, WASF2, FCER1G, PLAUI, GJA1, CX3CR1, CTGF, FGF-2, MMP14, FYN, CXCL12, ICAM1, ITGB1, CXCR4
GO: 0032535	<i>regulation of cellular component size</i>	1,47x10 ⁻²	13	TGFB1, PPT1, EMP3, TMSB10, CCL24, TMSB4X, RASGRP4, ARPC3, SCIN, FGF-2, GSN, CACNA1A, EDN1
GO: 0032729	<i>positive regulation of interferon-gamma [...]</i>	1,49x10 ⁻²	4	IL18, TLR40, SASH3, RIPK2
GO: 0007155	<i>cell adhesion</i>	1,54x10 ⁻²	26	CNTN1, THY1, COL3A1, MSN, THBS1, GPNMB, LOC534578, CTGF, COL12A1, AEBP1, PCDH18, F11R, FAT3, CD9, DCHS2, FBLN5, CTNNA1, VCAN, TNX, INTB3, MOG, ICAM1, EZR, ITGB5, CD44, ITGB1
GO: 0022610	<i>biological adhesion</i>	1,54x10 ⁻²	26	CNTN1, THY1, COL3A1, MSN, THBS1, GPNMB, LOC534578, CTGF, COL12A1, AEBP1, PCDH18, F11R, FAT3, CD9, DCHS2, FBLN5, CTNNA1, VCAN, TNX, INTB3, MOG, ICAM1, EZR, ITGB5, CD44, ITGB1

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continuação)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0051128	<i>regulation of cellular component organization</i>	1,54x10 ⁻²	20	THY1, ADIPOQ, CDC42SE1, PPT1, CALR, FCER1G, GPC3, NCS1, TMSB10, CCL24, ANXA2, TMSB4X, ARPC3, SCIN, ANXA1, FYN, EZR, GSN, CACNA1A, EDN1
GO: 0006629	<i>lipid metabolic process</i>	1,72x10 ⁻²	35	ENPP2, ACACA, HACD2, PPT1, HACD4, ACSF2, ELOVL5, PCK1, HSD17B11, ACSM1, ALOX5, HSD17B12, FGF-2, LPL, CDS2, NSDHL, CAV1, ACLY, PLA2G4A, PTGIS, ADIPOQ, GBA, RNASE4, ORMDL2, LCAT, PLD2, PTGS1, GPAM, ENSBTAG00000008635, KDSR, CERS2, ASAH1, ACSBG1, DEGS1, EDN1
GO: 0043062	<i>extracellular structure organization</i>	1,99x10 ⁻²	10	ANXA2, COL1A2, ADAMTS2, COL1A1, TNX, LOX, COL3A1, FBLN5, ECM2, CACNA1A
GO: 0007160	<i>cell-matrix adhesion</i>	2,05x10 ⁻²	6	THY1, INTB3, COL3A1, CTGF, ITGB5, ITGB1
GO: 0005975	<i>carbohydrate metabolic process</i>	2,10x10 ⁻²	29	ITIH5, PGAM1, EXT2, MAN2A1, ADPGK, MANBA, PCK1, POFUT1, G6PC3, UGGT2, NPL, FUT10, BGN, B4GALT4, ACLY, PYGL, ADIPOQ, GBA, HEXB, G6PD, DCN, HK1, IDH1, PMM2, DSE, SERP1, RPN2, ST3GAL4, CACNA1A
GO: 0006928	<i>movement of cell or subcellular component</i>	2,16x10 ⁻²	17	CAP1, CD9, MSN, WASF2, FCER1G, PLAUI, GJA1, CX3CR1, CTGF, FGF-2, ELMO1, MMP14, FYN, CXCL12, ICAM1, ITGB1, CXCR4
GO: 0006790	<i>sulfur compound metabolic process</i>	2,17x10 ⁻²	9	DSE, ENSBTAG00000012961, EXT2, MGST1, BGN, PAPSS2, CACNA1A, DCN, IDH1
GO: 0060541	<i>respiratory system development</i>	2,17x10 ⁻²	9	SPRY2, ADAMTS2, CTSZ, LOX, HOPX, CTSH, CTGF, FGF-2, MMP14
GO: 0051674	<i>localization of cell</i>	2,37x10 ⁻²	15	CAP1, MSN, WASF2, FCER1G, PLAUI, GJA1, CX3CR1, CTGF, FGF-2, MMP14, FYN, CXCL12, ICAM1, ITGB1, CXCR4
GO: 0006954	<i>inflammatory response</i>	2,37x10 ⁻²	13	CD163, PYCARD, C1QB, TGFB1, THBS1, ALOX5, C1S, TLR2, ACKR1, TLR40, C2, C1QA, Mail

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continuação)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0050896	<i>response to stimulus</i>	2,39x10 ⁻²	82	ENPP2, CD163, BNIP3L, HMGB2, ANXA5, SLC6A4, PYCARD, TGFB1, PPT1, COL3A1, MMP2, PCK1, C1S, PYCR1, CCL24, TLR2, FGG, TFE3, PPARG, LXN, LCP1, ID2, C1QA, PAPSS2, P2RX4, SCARA5, C1QB, ACO1, FCER1G, PRKCD, RIPK2, GPAM, TMEM173, IL18, ACKR1, PROS1, F13A1, ICAM1, TFEC, Mail, CASP8, CACNA1A, PDIA5, MEST, MAP3K13, CTSH, CDKN2B, GPX8, LYZ, THBS1, GJA1, ALOX5, CX3CR1, DUSP6, EPHX1, FKBP1, IL1R1, TLR40, C2, CXCL12, PKD2, TNFAIP8L2, TFPI2, CAV1, SERPING1, ADIPOQ, EFEMP2, RNASE4, ENSBTAG0000004815, GPX7, PLAUI, PTGS1, IDH1, HIATL1, TIPIN, S100B, RASGRP4, HSP90B1, SERP1, FYN, ACSBG1, EDN1
GO: 0042592	<i>homeostatic process</i>	2,46x10 ⁻²	32	ACACA, GNA15, PDIA5, PPT1, PDIA4, CSF1, FKBP1, PPARG, LPL, ID2, PKD2, SFXN1, SASH3, CAV1, DNASE2, P2RX4, SCARA5, PDIA6, PYGL, TUSC3, ADIPOQ, CD9, ENSBTAG00000019237, PDIA3, LCAT, NOX4, TXN, GPAM, TIMP1, CACNA1A, TXNRD1, EDN1
GO: 0016049	<i>cell growth</i>	2,69x10 ⁻²	4	TGFB1, RASGRP4, EMP3, CACNA1A
GO: 0043588	<i>skin development</i>	2,69x10 ⁻²	4	COL1A2, ADAMTS2, COL1A1, COL3A1
GO: 0006639	<i>acylglycerol metabolic process</i>	2,72x10 ⁻²	5	GPAM, RNASE4, LPL, PCK1, CAV1
GO: 0006950	<i>response to stress</i>	2,73x10 ⁻²	51	CD163, BNIP3L, HMGB2, ANXA5, PYCARD, TGFB1, MMP2, C1S, PYCR1, TLR2, FGG, C1QA, PAPSS2, P2RX4, SCARA5, C1QB, FCER1G, RIPK2, GPAM, TMEM173, ACKR1, PROS1, F13A1, TFEC, Mail, CACNA1A, PDIA5, MAP3K13, GPX8, LYZ, THBS1, GJA1, ALOX5, DUSP6, IL1R1, TLR40, C2, TNFAIP8L2, TFPI2, CAV1, SERPING1, EFEMP2, RNASE4, GPX7, PLAUI, PTGS1, IDH1, TIPIN, HSP90B1, SERP1, EDN1
GO: 0000103	<i>sulfate assimilation</i>	3,25x10 ⁻²	2	ENSBTAG00000012961, PAPSS2
GO: 0042953	<i>lipoprotein transport</i>	3,25x10 ⁻²	2	MSR1, PPARG
GO: 0060325	<i>face morphogenesis</i>	3,25x10 ⁻²	3	COL1A1, MMP2, ASPH

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continuação)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0034260	<i>negative regulation of GTPase activity</i>	3,25x10 ⁻²	2	<i>SPRY2, SPRY1</i>
GO: 0043589	<i>skin morphogenesis</i>	3,25x10 ⁻²	2	<i>COL1A2, COL1A1</i>
GO: 0090066	<i>regulation of anatomical structure size</i>	3,25x10 ⁻²	14	<i>TGFB1, PPT1, EMP3, TMSB10, CCL24, TMSB4X, RASGRP4, ARPC3, SCIN, FGF-2, GSN, CACNA1A, P2RX4, EDN1</i>
GO: 0060024	<i>rhythmic synaptic transmission</i>	3,25x10 ⁻²	2	<i>CACNA1A, EDN1</i>
GO: 0046394	<i>carboxylic acid biosynthetic process</i>	3,25x10 ⁻²	12	<i>PYCR1, ACACA, HACD2, PTGIS, HACD4, PSPH, LPL, ELOVL5, DEGS1, ACSM1, EDN1, PTGS1</i>
GO: 0031589	<i>cell-substrate adhesion</i>	3,25x10 ⁻²	6	<i>THY1, INTB3, COL3A1, CTGF, ITGB5, ITGB1</i>
GO: 0060346	<i>bone trabecula formation</i>	3,25x10 ⁻²	2	<i>COL1A1, MMP2</i>
GO: 0061041	<i>regulation of wound healing</i>	3,25x10 ⁻²	5	<i>ANXA2, HOPX, TLR40, THBS1, CAV1</i>
GO: 0031340	<i>positive regulation of vesicle fusion</i>	3,25x10 ⁻²	2	<i>ANXA2, ANXA1</i>
GO: 0048387	<i>negative regulation of retinoic acid [...]</i>	3,25x10 ⁻²	2	<i>CALR, TGIF1</i>
GO: 0006907	<i>pinocytosis</i>	3,25x10 ⁻²	2	<i>PPT1, DAB2</i>
GO: 0001775	<i>cell activation</i>	3,43x10 ⁻²	14	<i>NDRG1, FCER1G, PRKCD, RIPK2, CX3CR1, S100B, FGG, FKBP1, LCP1, TLR40, FYN, CXCL12, ICAM1, CXCR4</i>

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continuação)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0030203	<i>glycosaminoglycan metabolic process</i>	3,51x10 ⁻²	5	DSE, ITIH5, EXT2, BGN, DCN
GO: 0006638	<i>neutral lipid metabolic process</i>	3,51x10 ⁻²	5	GPAM, RNASE4, LPL, PCK1, CAV1
GO: 0040011	<i>locomotion</i>	3,63x10 ⁻²	17	CAP1, ENPP2, MSN, WASF2, FCER1G, PLAUI, GJA1, CX3CR1, CCL24, CTGF, FGF-2, MMP14, FYN, CXCL12, ICAM1, ITGB1, CXCR4
GO: 0010033	<i>response to organic substance</i>	3,68x10 ⁻²	20	HMGB2, ANXA5, ADIPOQ, COL3A1, THBS1, PCK1, RIPK2, GPAM, TLR2, EPHX1, FKBP1, PPARG, SERP1, TLR40, FYN, ID2, ACSBG1, CASP8, CAV1, P2RX4
GO: 0006662	<i>glycerol ether metabolic process</i>	4,13x10 ⁻²	5	GPAM, RNASE4, LPL, PCK1, CAV1
GO: 0018904	<i>ether metabolic process</i>	4,13x10 ⁻²	5	GPAM, RNASE4, LPL, PCK1, CAV1
GO: 0016485	<i>protein processing</i>	4,18x10 ⁻²	8	C1S, C1QB, ADAMTS2, CPE, MMP14, C2, C1QA, SEC11A
GO: 0051101	<i>regulation of DNA binding</i>	4,18x10 ⁻²	8	HMGB2, TLR2, TGFB1, PPARG, MAP3K13, TLR40, ID2, RIPK2
GO: 0030204	<i>chondroitin sulfate [...]</i>	4,33x10 ⁻²	3	DSE, BGN, DCN
GO: 0060322	<i>head development</i>	4,33x10 ⁻²	3	COL1A1, MMP2, ASPH
GO: 0008354	<i>germ cell migration</i>	4,33x10 ⁻²	3	CXCL12, ITGB1, CXCR4
GO: 0008152	<i>metabolic process</i>	4,49x10 ⁻²	212	ACACA, PSPH, HACE1, POFUT1, PDXDC1, HSD17B11, ACSM1, CPQ, CIT, FUT10, FGF-2, FKBP14, DNAJB11, ENSBTAG00000012317, FKBP11, P2RX4, NUDT5, CTSB, CTSZ, ADAM12, G6PD, NOX4, ACO1, PRKCD, RIPK2, GPAM, DSE, CTSK, ASPH, CASP8, SEC11A, HGF, CSF1R, SCPEP1, RIMKLB, RETSAT, SCRNI, GBA, ENSBTAG00000011330, GAL3ST4, RNASE4, ENSBTAG00000010365, FKBP10, DHRS7, NADK, AXL, PRKD1, PYCARD, LOXL4, ADPGK, SSAT-1, CHTF8, C1S, PNN, PPARG, AEBP1, BGN, PAPSS2, MMP19, ADAMTS2,

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(continuação)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0008152	<i>metabolic process</i>	4,49x10 ⁻²	212	HEXB, DNAJC14, CTSS, ORMDL2, PPIA, PPIC, LRRK1, DCN, ADAMTS16, PMM2, MTHFD1L, AOX1, ENSBTAG00000008635, TNX, CAMK1, MST1R, PGAM1, MAP3K13, EXT2, GPX8, MANBA, G6PC3, EPHX1, FKBP1, CTGF, STK38, MGST1, TK2, TLR40, C2, ADAMTS19, PYGL, PPIB, CASP4, UGDH, MERTK, PTPRE, PLAUI, IDH1, TIPIN, ATP9B, EIF4A1, ANXA1, RPN2, ASAH1, ACSBG1, MAP3K5, DCLK2, FKBP9, EDN1, CTSO, HACD2, TGFB1, PPT1, ITIH5, CPE, ACSF2, PCK1, SYK, PYCR1, UGGT2, MTHFD2, C1QB, ENSBTAG00000012961, ALDH9A1, SEC61B, BACE2, IL18, HOPX, ADCY3, ATP8B2, MOCOS, COL1A1, CTSH, LYZ, THBS1, ALOX5, PTPRC, PCSK5, CFLAR, B4GALT4, ERLIN2, ACLY, DAPK1, PAM, PTPN9, FBXO8, HK1, PTGS1, S100B, ST3GAL4, FYN, DEGS1, TXNRD1, NTRK2, ENPP2, HMGB2, TM9SF1, CYB561, PAMR1, IRAK4, LOX, COL3A1, MAN2A1, MMP2, ELOVL5, TOP2A, HSD17B12, TLR2, XDH, NCF2, NPL, PTPRA, C1QA, TADA1, CDS2, PLA2G4A, VAT1, PTGIS, MAOA, PCYOX1L, CALR, ATP1B3, ENSBTAG00000003228, CTSO, F13A1, MMP14, CACNA1A, PTPN13, HACD4, ENSBTAG00000024715, LMO4, DUSP6, EPHB3, STK4, LPL, NSDHL, CAV1, DNASE2, ADIPOQ, LCAT, TXN, PLD2, BTK, GPX7, MMP16, KDSR, HSP90B1, CERS2, SERP1, CDC7, CDK4
GO: 0042180	<i>cellular ketone metabolic process</i>	4,49x10 ⁻²	27	ACACA, HACD2, HACD4, ACSF2, PSPH, ELOVL5, PCK1, G6PC3, PDXDC1, ACSM1, ALOX5, PYCR1, MTHFD2, LPL, PTGIS, ADIPOQ, ALDH9A1, ACO1, PTGS1, IDH1, GPAM, MTHFD1L, KDSR, ACSBG1, CACNA1A, DEGS1, EDN1
GO: 0006468	<i>protein phosphorylation</i>	4,49x10 ⁻²	31	MST1R, TGFB1, IRAK4, HGF, CSF1R, MAP3K13, THBS1, SYK, EPHB3, STK4, TLR2, CIT, STK38, FGF-2, TLR40, PTPRA, DAPK1, MERTK, LRRK1, BTK, PRKCD, RIPK2, AXL, PRKD1, FYN, CDC7, CAMK1, MAP3K5, DCLK2, CDK4, NTRK2
GO: 0050817	<i>coagulation</i>	4,49x10 ⁻²	8	ANXA5, SERPING1, FGG, EFEMP2, PROS1, F13A1, TFPI2, PAPSS2
GO: 0050878	<i>regulation of body fluid levels</i>	4,49x10 ⁻²	9	ANXA5, SERPING1, FGG, EFEMP2, PROS1, F13A1, TFPI2, PAPSS2, EDN1
GO: 0032844	<i>regulation of homeostatic process</i>	4,56x10 ⁻²	7	THY1, GPAM, FKBP1, PKD2, FCER1G, CAV1, P2RX4

APÊNDICE F – Processos biológicos significativos (FDR<0,05) dos genes do módulo Azul

(conclusão)

GO ID ¹	Descrição	P-ajust ²	N ³	Genes
GO: 0051480	<i>cytosolic calcium ion homeostasis</i>	4,56x10 ⁻²	6	<i>GNA15, FKBP1, PKD2, CACNA1A, CAV1, EDN1</i>
GO: 0002429	<i>immune response-activating cell [...]</i>	4,56x10 ⁻²	5	<i>THY1, TLR2, FYN, FCER1G, RIPK2</i>
GO: 0051179	<i>localization</i>	4,70x10 ⁻²	101	<i>CAP1, SLC6A4, PPT1, YWHAQ, WASF2, CLTA, SLC4A11, FGF-2, SLC26A2, P2RX4, SCARA5, NPC2, CLIC1, AP1S1, SEC61B, XPO6, GPAM, SLC25A16, ICAM1, GSN, ATP8B2, SLC39A7, SLC39A1, CDC42SE1, COL1A1, RTN3, THBS1, SEC24D, GJA1, CHIP29, CX3CR1, TMED9, CACNA1G, MSR1, LAPTM5, CXCL12, PKD2, KCTD7, SCRN1, PITPNB, SLC1A4, SCIN, ERGIC3, SLC25A35, PTTG1IP, FYN, KCND1, CYB561, LAPTM4A, NECAP2, DAB2, SEC23B, SLC25A24, TMSB10, TLR2, TMSB4X, PPARG, HVCN1, SFXN3, ARFGAP3, SFXN2, SLC37A3, SFXN1, DNM1, SLC1A5, DNAJC14, GDI1, CALR, RAB1A, YWHAZ, FCER1G, ATP1B3, MMP14, CAMK1, ITGB1, CACNA1A, SLC24A3, MSN, G6PC3, ENSBTAG00000020070, SH3GL1, FKBP1, KDELR2, CTGF, ELMO1, SLC16A7, CAV1, CLIC4, SCN8A, LCAT, TXN, SGIP1, PLAUI, HIATL1, ATP9B, SERP1, ANXA1, SLC37A2, STARD5, CXCR4, EDN1</i>
GO: 0006082	<i>organic acid metabolic process</i>	4,85x10 ⁻²	26	<i>ACACA, HACD2, HACD4, ACSF2, PSPH, ELOVL5, PCK1, G6PC3, PDXDC1, ACSM1, ALOX5, PYCR1, MTHFD2, LPL, PTGIS, ADIPOQ, ALDH9A1, ACO1, PTGS1, IDH1, GPAM, MTHFD1L, ACSBG1, CACNA1A, DEGS1, EDN1</i>

¹Identificação do termo *Gene Ontology* (GO); ²valor de P ajustado a uma taxa de falsos positivos (FDR) de 5%; ³Número de genes em cada termo GO. Os termos presentes na tabela são os mais representativos dentro dos *clusters* de similaridade semântica, conforme análise no REVIGO.

APÊNDICE G – Genes do módulo Salmon com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(continua)

Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³	Ensembl Gene ID ¹	Gene	MM ²	P ³
ENSBTAG00000012335	<i>UBA7</i>	0,9836	4,21x10 ⁻³²	ENSBTAG00000020166	<i>ZNFX1</i>	0,9194	3,26x10 ⁻¹⁸
ENSBTAG00000008471	<i>MX2</i>	0,9705	5,95x10 ⁻²⁷	ENSBTAG00000019054	<i>EPSTI1</i>	0,9186	3,96x10 ⁻¹⁸
ENSBTAG00000012406	<i>ZBP1</i>	0,9660	1,05x10 ⁻²⁵	ENSBTAG00000003366	<i>DDX58</i>	0,8999	2,27x10 ⁻¹⁶
ENSBTAG00000001143	--	0,9650	1,89x10 ⁻²⁵	ENSBTAG00000000095	<i>CD274</i>	0,8928	8,71x10 ⁻¹⁶
ENSBTAG00000022489	<i>RNF213</i>	0,9631	5,41x10 ⁻²⁵	ENSBTAG00000011343	<i>XAF1</i>	0,8872	2,34x10 ⁻¹⁵
ENSBTAG00000002416	--	0,9589	4,87x10 ⁻²⁴	ENSBTAG00000009677	<i>PARP10</i>	0,8638	8,80x10 ⁻¹⁴
ENSBTAG00000014707	<i>ISG15</i>	0,9561	1,83x10 ⁻²³	ENSBTAG00000008953	<i>TAP1</i>	0,8544	3,19x10 ⁻¹³
ENSBTAG00000020602	<i>IDO1</i>	0,9548	3,20x10 ⁻²³	ENSBTAG00000020538	<i>HERC5</i>	0,8530	3,82x10 ⁻¹³
ENSBTAG00000004679	<i>WARS</i>	0,9506	1,95x10 ⁻²²	ENSBTAG00000003525	<i>STXBP1</i>	0,8510	4,94x10 ⁻¹³
ENSBTAG00000017670	<i>LOC512486</i>	0,9496	2,82x10 ⁻²²	ENSBTAG00000016546	<i>PARP12</i>	0,8504	5,30x10 ⁻¹³
ENSBTAG00000016061	<i>RSAD2</i>	0,9483	4,80x10 ⁻²²	ENSBTAG00000015060	<i>GBP5</i>	0,8449	1,05x10 ⁻¹²
ENSBTAG00000007883	--	0,9469	8,20x10 ⁻²²	ENSBTAG00000007554	<i>IFI6</i>	0,8327	4,42x10 ⁻¹²
ENSBTAG00000007881	<i>IFIT1</i>	0,9440	2,32x10 ⁻²¹	ENSBTAG00000019018	--	0,8314	5,11x10 ⁻¹²
ENSBTAG00000014762	<i>ISG20</i>	0,9437	2,63x10 ⁻²¹	ENSBTAG00000019979	<i>CMPK2</i>	0,8256	9,64x10 ⁻¹²
ENSBTAG00000020536	<i>HERC6</i>	0,9367	2,71x10 ⁻²⁰	ENSBTAG00000012451	<i>DMB</i>	0,8173	2,28x10 ⁻¹¹
ENSBTAG00000003152	--	0,9367	2,71x10 ⁻²⁰	ENSBTAG00000009768	<i>IFIT3</i>	0,8152	2,84x10 ⁻¹¹
ENSBTAG00000014857	<i>GBP6</i>	0,9349	4,73x10 ⁻²⁰	ENSBTAG00000009257	<i>CERKL</i>	0,8036	8,76x10 ⁻¹¹
ENSBTAG00000014529	<i>GBP4</i>	0,9315	1,31x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000014628	<i>OAS2</i>	0,7998	1,25x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000024272	--	0,9309	1,56x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000000336	--	0,7858	4,31x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000000123	<i>HAO2</i>	0,9277	3,76x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000005816	<i>IRF9</i>	0,7831	5,43x10 ⁻¹⁰
ENSBTAG00000003625	<i>VSTM2A</i>	0,9277	3,76x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000002934	<i>ADGRF4</i>	0,7704	1,53x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000010782	<i>KIAA1210</i>	0,9277	3,76x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000014287	--	0,7641	2,50x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000012856	<i>ARR3</i>	0,9277	3,76x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000011467	<i>BATF2</i>	0,7556	4,73x10 ⁻⁹
ENSBTAG00000014359	<i>DRAXIN</i>	0,9277	3,76x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000000892	<i>MB21D1</i>	0,7432	1,14x10 ⁻⁸

APÊNDICE G – Genes do módulo Salmon com *Module Membership* > 0,7 (P<0,001)

(conclusão)

Ensembl Gene ID	Gene	MM	P	Ensembl Gene ID	Gene	MM	P
ENSBTAG00000015217	<i>DLX1</i>	0,9277	3,76x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000019965	<i>TMEM255B</i>	0,7419	1,25x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000018323	--	0,9277	3,76x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000027775	--	0,7398	1,45x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000022744	<i>TRIM71</i>	0,9277	3,76x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000024477	--	0,7359	1,88x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000026383	--	0,9277	3,76x10 ⁻¹⁹	ENSBTAG00000016661	<i>bUBP43</i>	0,7345	2,06x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000019017	<i>IFITM1</i>	0,9229	1,35x10 ⁻¹⁸	ENSBTAG00000014297	<i>MOV10</i>	0,7324	2,38x10 ⁻⁸
ENSBTAG00000016656	<i>PARP14</i>	0,9229	1,37x10 ⁻¹⁸	ENSBTAG00000003039	<i>PSMB8</i>	0,7077	1,12x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000019437	--	0,9198	2,97x10 ⁻¹⁸	ENSBTAG00000015779	<i>PML</i>	0,7064	1,20x10 ⁻⁷
ENSBTAG00000008142	<i>IFIH1</i>	0,9197	3,06x10 ⁻¹⁸	ENSBTAG00000024713	--	0,7061	1,23x10 ⁻⁷

¹Identificação do gene; ²MM = *Module Membership*; ³valor de P do MM.