UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ZOOTECNIA E ENGENHARIA DE ALIMENTOS

PÂMELA ALMEIDA ALEXANDRE

**Abordagem de biologia de sistemas para a determinação de mecanismos
moleculares associados à eficiência alimentar de bovinos Nelore**

Pirassununga
2018

PÂMELA ALMEIDA ALEXANDRE

**Abordagem de biologia de sistemas para a determinação de mecanismos
moleculares associados à eficiência alimentar 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 obtenção do Título de Doutora em Ciências do programa de pós-graduação em Biociência Animal.

Área de concentração: Genética, Biologia Molecular e Celular.

Orientador: Prof. Dr. Heidge Fukumasu

Pirassununga
2018

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

AA382a Alexandre, Pâmela A.
Abordagem de biologia de sistemas para a
determinação de mecanismos moleculares associados à
eficiência alimentar de bovinos Nelore / Pâmela A.
Alexandre ; orientador Heidge Fukumasu. --
Pirassununga, 2018.
246 f.

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

1. Biologia de Sistemas. 2. Eficiência
Alimentar. 3. Bovinos de corte. 4. Transcriptômica.
5. Co-expressão gênica. I. Fukumasu, Heidge ,
orient. II. Título.

PÂMELA ALMEIDA ALEXANDRE

Abordagem de biologia de sistemas para a determinação de mecanismos moleculares associados à eficiência alimentar de bovinos Nelore

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

Data de aprovação: 25/01/2019

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Heidge Fukumasu

Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos – Universidade de São Paulo
Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Fernando Sebastián Baldi Rey

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Campus Jaboticabal

Prof. Dr. José Bento Sterman Ferraz

Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos – Universidade de São Paulo

Dra. Aline Silva Mello César

Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz” – Universidade de São Paulo

Dr. Miguel Henrique de Almeida Santana

Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos – Universidade de São Paulo

Dra. Polyana Cristine Tizioto

NGS Soluções Genômicas

Aos meus amados pais, Heleni e Wanderlei,
pelos valores ensinados e apoio incondicional
em cada passo da minha jornada.

Dedico

AGRADECIMENTOS

À **minha família** pelo apoio e pela segurança que sempre me proporcionaram. Agradeço especialmente aos **meus pais**. Minhas conquistas sempre serão de vocês.

Ao **professor Heidge**, meu orientador há 9 anos. Tudo que eu sou academicamente devo a você e, como dizem que não existe ex-orientador, acho que vou continuar devendo. Obrigada pela oportunidade.

Ao **professor Bento** pelo apoio e amizade. Feliz o dia em que entrei em sua sala em busca de conselho. De lá para cá tudo de bom que já aconteceu na minha carreira tem a sua mão e por isso, pelos cafés e boas conversas, vou ser sempre grata.

À minha “marida” **Yonara** pela paciência e companheirismo ao longo de tantos anos. Por dividir a casa, a vida, os cachorros, os sonhos e as frustrações.

À **Tássia** (Mulan), minha gêmea de coração, por dividir os mesmos planos e sonhos e assim, não deixar eu me sentir sozinha. Obrigada pela companhia mesmo à distância.

Ao querido amigo **Kazu** por estar sempre por perto, pela paciência em ouvir sobre pesquisa por horas, pelos “rolês” mais inesperados e oportunidades de irritar seus alunos (rs).

A todos os **amigos do LOCT**. Que o grupo siga crescendo unido e com cada vez mais sucesso. Obrigada aos amigos: **Pedros** pelas conversas e caronas, **Pedrinho Ratto** pela ajuda em vários momentos, **Gabi Ribeiro** por revisar a tese, e à **Arina** pela ajuda indispensável no laboratório sempre que precisei.

A todos os amigos do GMAB pela companhia. Ao **Gerson**, companheiro de conversas e aventuras científicas. Obrigada especialmente à **Elisângela** pela disposição em ajudar todas as milhares de vezes que precisei. Sem você essa tese não existiria.

To professor **Haja Kadarmideen** for the opportunity to spend 6 weeks at the University of Copenhagen and to **Gianluca** for the friendship and all the help during this period. During my time in Denmark, I was lucky enough to spend time and learn from incredible people I will never forget: **Suraya**, **Marcella**, **Viktor**, and **Lisette**.

To **Laercio (Juca) Porto-Neto** for the support and for making possible my six-months internship at CSIRO, Australia; to **Toni Reverter** for accepting to teach and supervise me; and to **Marina Naval-Sanchez** for the analysis performed and the help with the manuscript. These amazing people are co-authors of the first experiment in this

thesis and responsible for my personal and professional growth during my time in Australia.

À **Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos** da Universidade de São Paulo, onde estou a 12 anos, pela oportunidade de me formar Zootecnista, Mestre em Ciências e agora Doutora em Ciências. Obrigada aos professores que contribuíram para minha formação, tanto compartilhando conhecimento quanto me inspirando com seu exemplo.

À **FAPESP** pelas bolsas de doutorado (Proc. 2015/22276-3) e estágio de pesquisa no exterior (BEPE Proc. 2017/14707-0) e pelo auxílio financeiro (Temático Proc. 2014/07566-2).

À **CAPES** pela bolsa de doutorado.

Ao **Banco Santander** pela bolsa de mobilidade internacional.

“May your choices reflect your hopes, not your fears.”

Nelson Mandela

RESUMO

ALEXANDRE, P. A. **Abordagem de biologia de sistemas para a determinação de mecanismos moleculares associados à eficiência alimentar de bovinos Nelore.** XXX f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2018.

A eficiência alimentar (EA) é um fenótipo complexo, controlado por diversos processos biológicos. Determinar e entender esses processos é fundamental para selecionar animais superiores ou mesmo orientar decisões de manejo com o objetivo de aumentar a produtividade e diminuir o impacto ambiental da pecuária. Neste trabalho, propusemos analisar a EA através de uma abordagem de biologia de sistemas, baseada em transcriptômica multitecidual, a fim de gerar um entendimento sistêmico dessa característica. Para isso, 18 animais extremos para consumo alimentar residual foram selecionados a partir de um grupo de 98 bovinos Nelore machos inteiros e tiveram seu transcriptoma de hipotálamo, pituitária, adrenal, músculo e fígado sequenciado (RNAseq). Os *reads* gerados foram alinhados com o genoma de referência bovino (UMD3.1), filtrados e a expressão de cada gene foi estimada. A partir desses dados três abordagens de análises de dados foram desenvolvidas. Na primeira, cinco critérios de inclusão foram definidos para selecionar genes e construir uma rede de co-expressão para os cinco tecidos, de forma que além de indicarmos diversos genes e processos associados à EA, também fomos capazes de determinar dois genes reguladores, o NR2F6 e o TGFB1. Na segunda abordagem focamos no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, também utilizando análises de co-expressão, mas dessa vez sem partir de prévia seleção de genes e concluímos que o sistema de recompensa do cérebro pode estar envolvido no estímulo para maior consumo de alimentos observado no grupo de baixa EA. Finalmente, com a terceira abordagem, identificamos RNAs longos não codificadores (lncRNAs) expressos nos cinco tecidos e encontramos 30 transcritos expressos diferencialmente entre a alta e baixa EA na pituitária, músculo e adrenal, sendo que alguns deles se mostraram relacionados a processos já previamente demonstrados como sendo associados a essa característica. Concluímos que, apesar de não conseguirmos determinar nesse momento o papel da maior susceptibilidade ao estresse, reportado na literatura para animais de baixa EA, no estímulo para maior ingestão de alimentos desse grupo, o sistema de recompensa hipotalâmico parece estar envolvido nesse processo. A maior ingestão pode ser a causa da resposta inflamatória observada no fígado, sendo ela de origem bacteriana, indicada pela maior concentração de endotoxina sérica nos animais menos eficientes. O maior *turnover* de proteínas no músculo de animais de baixa EA já havia sido indicado como um dos fatores que levam ao maior gasto energético nesses indivíduos e foi confirmado nesse trabalho. Além de alguns fatores de transcrição serem indicados como reguladores centrais desse fenótipo, lncRNAs também parecem ter função regulatória importante na EA.

Palavras-chave: consumo alimentar residual, conversão alimentar, eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, fígado, inflamação, músculo, RNAseq, co-expressão gênica, RNA longo não codificador

ABSTRACT

ALEXANDRE, P. A. **Systems biology approach for determination of molecular mechanisms associated with feed efficiency in Nellore cattle.** 143 f. PhD Thesis – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2018.

Feed efficiency (FE) is a complex phenotype, controlled by several biological processes. Determining and understanding these processes is fundamental to select superior animals or even guide management decisions, aiming to increase productivity and reduce the environmental impact of livestock. In this work, we propose to analyze FE through a systems biology approach, based on multi-tissue transcriptomics, in order to generate a systemic understanding of this trait. For this purpose, 18 extreme animals for residual feed intake were selected from a group of 98 male Nellore cattle and had their hypothalamus, pituitary, adrenal gland, muscle and liver transcriptome sequenced (RNAseq). Reads generated were aligned with the bovine reference genome (UMD3.1), filtered and the expression of each gene was estimated. From these data three experiments were developed. In the first one, five inclusion criteria were defined to select genes and to construct a network of coexpression for the five tissues, so that besides indicating several genes and processes associated with EA, we were also able to determine two regulatory genes, NR2F6 and TGFB1. In the second experiment, we focused on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, also using co-expression analysis, but this time without starting from previous selected genes. We conclude that the reward system of the brain might be involved in the stimulus for higher feed intake observed in the low EA group. Finally, in the third experiment, we identified long noncoding RNAs (lncRNAs) expressed in the five tissues and found 30 transcripts differentially expressed between the high and low FE in the pituitary, muscle and adrenal, and some of them were related to previously demonstrated processes associated to this trait. We conclude that although we cannot determine at this time the role of higher susceptibility to stress, reported in the literature for animals of low FE, in the stimulus for higher feed intake of this group, the hypothalamic reward system seems to be involved in this process. The higher ingestion might be the cause of the inflammatory response observed in the liver of, being of bacterial origin, indicated by the higher concentration of serum endotoxin in less efficient animals. The higher turnover of proteins in the muscle of low FE animals had already been indicated as one of the factors that lead to higher energy expenditure in these individuals and it was confirmed in this study. In addition to some transcription factors being indicated as central regulators of this phenotype, lncRNAs also appear to play an important regulatory role in FE.

Keywords: feed conversion, gene co-expression, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, inflammation, liver, long non-coding RNA, muscle, Residual feed intake, RNAseq

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação do fenômeno descrito como causação descendente (<i>downward causation</i>)	32
Figura 2 – Exemplo de rede co-expressão baseada em <i>power law</i>	33
Figura 3 - Seis passos nos quais a expressão gênica eucariótica pode ser controlada. ..	35
Figura 4 - Localização genômica relativa a genes codificadores de proteínas e mecanismos regulatórios de RNAs longos não codificantes (lncRNAs) no núcleo, citoplasma e compartimentos extracelulares.	40
Figura 5 - Gráficos de dispersão mostrando genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (EA) da glândula adrenal, hipotálamo, fígado, músculo e pituitária (pituitária).....	59
Figura 6 - Genes selecionados para construção de redes de co-expressão.....	62
Figura 7 - Rede de co-expressão de genes construída utilizando 1317 genes.....	63
Figura 8 - Cinco principais genes reguladores da rede de co-expressão gênica (EPC1, NR2F6, MED21, ENSBTAG00000031687 e CTBP1) e seus primeiros vizinhos.	65
Figura 9 - Gene TGFB1 e seus primeiros vizinhos na rede.....	66
Figura 10 - Gene FGF21 e seus primeiros vizinhos na rede.	67
Figura 11 - Mapeamento de alvos diretos do gene NR2F6.	69
Figura 12 - Mapeamento da via de sinalização do TGFB1 através da ligação do SMAD3/MYOD ao DNA.....	72
Figura 13 - Quantificação de endotoxinas no soro de animais de alta e baixa eficiência alimentar	75
Figura 14 – Genes diferencialmente expressos, na abordagem 1, entre alta e baixa eficiência alimentar no hipotálamo, pituitária e adrenal.....	76
Figura 15 - Clusterização dos módulos baseado em <i>module eigengene</i> (ME - primeira componente principal).	77
Figura 16 - Correlações entre módulo <i>eigengene</i> (ME) e medidas de conversão alimentar (CA) e consumo alimentar residual (CAR) - hipotálamo-pituitária-adrenal..	78
Figura 17 - Representação das vias do KEEG (azul escuro) e principais termos do gene ontology (vermelho) enriquecidos ($P < 0,05$) nos módulos associados à eficiência alimentar.	81

Figura 18 - Genes centrais do módulo Grey60 determinados através de correlação significativa ($P < 0,05$) com consumo e ganho residual e alta filiação ao módulo ($FM > 0,8$).	82
Figura 19 - Genes centrais do módulo Skyblue3 determinados através de correlação significativa ($P < 0,05$) com conversão alimentar e alta filiação ao módulo ($FM > 0,8$)... 83	83
Figura 20 - Genes centrais do módulo Maroon determinados através de correlação significativa ($P < 0,05$) com conversão alimentar e alta filiação ao módulo ($FM > 0,8$)... 83	83
Figura 21 - Clusterização dos módulos do hipotálamo baseado em modulo <i>eigengene</i> (ME - primeira componente principal).	84
Figura 22 - Correlações entre módulo eigengene (ME) e medidas de conversão alimentar (CA) e consumo alimentar residual (CAR) - hipotálamo.	85
Figura 23 - Rede de interação de proteínas considerando hub genes no módulo Tan do hipotálamo.	87
Figura 24 - Clusterização dos módulos da pituitária baseada em module <i>eigengene</i> (ME – primeira componente principal).	89
Figura 25 - Correlações entre módulo eigengene (ME) e medidas de conversão alimentar (CA) e consumo alimentar residual (CAR) - pituitária.	90
Figura 26 - Rede de interação de proteínas considerando hub genes no módulo Darkturquoise da pituitária.	92
Figura 27 - Clusterização dos módulos da adrenal baseada em module <i>eigengene</i> (ME – primeira componente principal).	93
Figura 28 - Correlações entre módulo eigengene (ME) e medidas de conversão alimentar (CA) e consumo alimentar residual (CAR) - adrenal.	94
Figura 29 - Distribuição dos lncRNA identificados de acordo com sua classificação... 96	96
Figura 30 - Gráfico de Venn do número de lncRNA expressos por tecido. Os valores entre parênteses indicam o número total de lncRNAs expressos no tecido.	97
Figura 31 - Relação entre miRNAs e lncRNA diferencialmente expressos (DE) entre alta e baixa eficiência alimentar	102
Figura 32 – Relação de complementariedade entre lncRNA diferencialmente expressos (DE) entre alta e baixa eficiência alimentar (EA) e mRNAs.	105
Figura 33 - Relação entre lncRNA diferencialmente expressos (DE) entre alta e baixa eficiência alimentar (EA) e mRNA DE entre alta e baixa EA na abordagem 1, por tecido.	106
Figura 34 - Previsão de estrutura secundária plana dos lncRNAs TCONS_00000153P (A), TCONS_00002325M (B), TCONS_00004881P (C) e TCONS_00005426 (D). .	107

Figura 35 – Resumo das características associadas à baixa eficiência alimentar em nosso estudo anterior (Alexandre et al., 2015) e no atual.....	131
Figura Suplementar 1 - Principais termos enriquecidos no módulo Grey60.....	149
Figura Suplementar 2 - Principais termos enriquecidos no módulo Skyblue3.....	150
Figura Suplementar 3 - Termos enriquecidos no módulo Maroon.....	151

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização fenotípica dos animais de alta e baixa eficiência alimentar utilizados no experimento.....	55
Tabela 2 - Dados relativos ao mapeamento de <i>reads</i> com o genoma de referência bovino (UMD3.1) por amostra.	57
Tabela 3 - Genes diferencialmente conectados e diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar.	74
Tabela 4 - Enriquecimento funcional de vias metabólicas (KEEG-WebGesalt) dos genes nos três módulos associados à eficiência alimentar.....	79
Tabela 5 - Enriquecimento funcional de vias metabólicas (KEEG-STRING) dos genes nos três módulos associados à eficiência alimentar.....	80
Tabela 6 - Enriquecimento funcional de vias metabólicas (KEEG-WebGestalt) dos módulos associados à conversão alimentar no hipotálamo usando todos os genes.....	86
Tabela 7 - Enriquecimento funcional de vias metabólicas (KEEG-WebGestalt) dos genes centrais nos módulos associados à conversão alimentar no hipotálamo.	86
Tabela 8 - Enriquecimento funcional (STRING) dos módulos associados à conversão alimentar no hipotálamo usando todos os genes.	88
Tabela 9 - Enriquecimento funcional (STRING) dos módulos associados ao consumo e ganho residual na pituitária usando todos os genes*.	91
Tabela 10 - Número de transcritos considerados potenciais lncRNA após aplicação de cada critério de exclusão.....	95
Tabela 11 - lncRNA diferencialmente expressos.	97
Tabela 12 - Descrição dos lncRNA diferencialmente expressos e mRNAs com expressão gênica correlacionada à deles.	99
Tabela 13 - Blast dos lncRNA diferencialmente expressos na base de dados NONCODE (FANG et al., 2018).	100
Tabela suplementar 1 - Genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar.	152
Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão.	161
Tabela suplementar 3 - Genes diferencialmente conectados entre alta e baixa eficiência alimentar.	183

Tabela suplementar 4 – Enriquecimento funcional usando a plataforma STRING dos genes diferencialmente expressos na abordagem 1 no hipotálamo, pituitária e adrenal de animais de alta e baixa eficiência alimentar.	185
Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60.....	188
Tabela suplementar 6 - Genes contidos no módulo Skyblue3.....	201
Tabela suplementar 7 - Genes contidos no módulo Maroon.	204
Tabela suplementar 8 - Genes contidos no módulo Tan do hipotálamo.	208
Tabela suplementar 9 - Genes contidos no módulo Pink do hipotálamo.	212
Tabela suplementar 10 - Genes contidos no módulo Darkturquoise da pituitária.....	218
Tabela suplementar 11 - Genes contidos no módulo Lightsteelblue1 da pituitária.....	229
Tabela suplementar 12 - Genes contidos no módulo Plum1 da pituitária.	231
Tabela suplementar 13 - Enriquecimento funcional (STRING) dos genes contidos no módulo Darkturquoise associado ao consumo alimentar residual na pituitária.	233
Tabela suplementar 14 - Genes contidos no módulo Grey da adrenal.	236
Tabela suplementar 15 – Sítios de ligação de miRNA previstos em lncRNA diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar.	237
Tabela suplementar 16 – Enriquecimento funcional (STRING) dos genes com homologia com a fita complementar dos RNAs longos não codificadores diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar.	241

LISTA DE SIGLAS

CA	Conversão alimentar
CAR	Consumo alimentar residual
CMS	Consumo de matéria seca
DE	Diferencialmente expresso
EA	Eficiência alimentar
FM	Filiação ao módulo
FT	Fator de transcrição
GMD	Ganho médio diário
ID	Identidade
lncRNA	RNA longo não codificador
ME	Módulo <i>eigengene</i> – primeira componente principal do módulo
miRNA	Micro RNA
NCBI	<i>US National Center for Biotechnology Information</i>
ncRNA	RNA não codificador
ORF	Região aberta de leitura – <i>Open reading frame</i>
Paj	Valor de P ajustado por correção para múltiplos testes
PVN	Núcleo paraventricular - hipotálamo
SG	Significância gênica
TS	Tecido específico
UTR	<i>Untranslated</i> – regiões não traduzidas em proteína

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. HIPÓTESE E OBJETIVO	21
2.1. Hipótese.....	21
2.2. Objetivo.....	21
3. REVISÃO DE LITERATURA	22
3.1. Visão holística da eficiência alimentar	22
3.2. Biologia de sistemas e redes de co-expressão.....	30
3.3. Mecanismos de regulação da expressão gênica	35
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	42
4.1. Obtenção de dados fenotípicos e amostras biológicas	42
4.2. Extração de RNA	43
4.3. Preparo e sequenciamento de bibliotecas de RNA	43
4.4. Controles de qualidade e alinhamento com referência	44
4.5. Abordagem 1 – Expressão gênica multitecidual associada à eficiência alimentar.....	44
4.5.1. ESTIMATIVA DE EXPRESSÃO GÊNICA E NORMALIZAÇÃO	44
4.5.2. SELEÇÃO DE GENES PARA CONSTRUÇÃO DE REDES	45
4.5.3. ANÁLISE DE REDE DE CO-EXPRESSÃO	46
4.5.4. VALIDAÇÃO DE REGULADORES ATRAVÉS DE ANÁLISE DE ENRIQUECIMENTO DE SÍTIOS DE LIGAÇÃO	47
4.5.5. CONECTIVIDADE DIFERENCIAL	47
4.5.6. ENRIQUECIMENTO FUNCIONAL	48
4.5.7. DOSAGEM DE ENDOTOXINA SÉRICA	48
4.6. Abordagem 2 – O papel do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal sobre a eficiência alimentar em bovinos de corte	49
4.6.1. DETERMINAÇÃO DE MÓDULOS DE CO-EXPRESSÃO.....	49
4.6.2. ENRIQUECIMENTO FUNCIONAL	50
4.7. Abordagem 3 – Identificação de RNAs longos não codificadores em múltiplos tecidos de bovinos Nelore e sua associação com a eficiência alimentar	51
4.7.1. IDENTIFICAÇÃO DE lncRNA EM DADOS DE RNAseq.....	51

4.7.2.	EXPRESSÃO DIFERENCIAL E CARACTERIZAÇÃO DE lncRNAs .	52
4.7.3.	INVESTIGAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE lncRNA E miRNAs	53
4.7.4.	INVESTIGAÇÃO DO PAPEL REGULATÓRIOS DOS lncRNAs NA EXPRESSÃO DE mRNAs EM CIS E TRANS	53
5.	RESULTADOS.....	55
5.1.	Abordagem 1 - Expressão gênica multitecidual associada à eficiência alimentar	55
5.1.1.	CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DOS ANIMAIS	55
5.1.2.	EXPRESSÃO DIFERENCIAL	56
5.1.3.	PRINCIPAIS GENES RELACIONADOS À EFICIÊNCIA ALIMENTAR	60
5.1.4.	REDE DE CO-EXPRESSÃO E PROCESSOS BIOLÓGICOS RELACIONADOS À EFICIÊNCIA ALIMENTAR	62
5.1.5.	NR2F6 COMO REGULADOR CHAVE DAS MUDANÇAS TRANSCRICIONAIS NO FÍGADO	67
5.1.6.	REGULAÇÃO DO TGFB NO MÚSCULO ATRAVÉS DA INTERAÇÃO COM SMAD3/MYOD1	71
5.1.7.	CO-EXPRESSÃO DIFERENCIAL	73
5.1.8.	Validação das vias associadas à inflamação e resposta humoral antimicrobiana.....	74
5.2.	Abordagem 2 – O papel do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal sobre a eficiência alimentar em bovinos de corte	75
5.2.1.	SÍNTESE DOS DADOS DE EXPRESSÃO DIFERENCIAL DOS TRÊS ORGÃOS	75
5.2.2.	CO-EXPRESSÃO INTEGRADA DE GENES NO HIPOTÁLAMO, PITUITÁRIA E ADRENAL.....	76
5.2.3	CO-EXPRESSÃO DE GENES NOS ORGÃOS DE FORMA INDIVIDUALIZADA.....	84
5.3.	Abordagem 3 - Identificação de RNAs longos não codificadores em múltiplos tecidos de bovinos Nelore e sua associação com a eficiência alimentar	95
5.3.1.	IDENTIFICAÇÃO DOS lncRNAs EM 5 TECIDOS DE BOVINOS NELORE.....	95
5.3.2.	lncRNA EXPRESSOS DIFERENCIALMENTE ENTRE ALTA E BAIXA EFICIÊNCIA ALIMENTAR	97

5.3.3. FUNÇÃO DOS lncRNA DIFERENCIALMENTE EXPRESSOS COMO “ESPONJAS” DE miRNA	101
5.3.4. FUNÇÃO DOS lncRNA DIFERENCIALMENTE EXPRESSOS COMO REGULADORES DE mRNA.....	103
6. DISCUSSÃO	108
6.1. Abordagem 1 – Expressão gênica multitecidual associada à eficiência alimentar	108
6.2. Abordagem 2 – O papel do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal sobre eficiência alimentar em bovinos de corte	114
6.3. Abordagem 3 - Identificação de RNAs longos não codificadores em múltiplos tecidos de bovinos Nelore e sua associação com a eficiência alimentar 122	
6.4. Discussão final	128
7. CONCLUSÃO	132
REFERÊNCIAS	133
APÊNDICE A – Figuras Suplementares	149
APÊNDICE B – Tabelas Suplementares	152

1. INTRODUÇÃO

Desde a domesticação das primeiras espécies, a seleção animal é realizada com objetivo de atender as necessidades humanas e essas, vêm se modificando ao longo do tempo. Hoje, entre os principais objetivos de seleção está o aumento da produtividade para acompanhar o crescimento da população mundial (UNITED NATIONS, 2011) e o consequente aumento na demanda por proteína animal, principalmente a carne, que deve chegar a 470 milhões de toneladas ao ano até 2050 (FAO, 2009). Além disso, também podemos citar: (1) a identificação de animais superiores para características de mensuração difícil ou onerosa; (2) a necessidade de utilização eficiente dos recursos naturais visando a redução da produção de poluentes, como o gás metano, outros gases do “efeito estufa” e dejetos, diminuindo assim o impacto ambiental da pecuária e; (3) a menor competição de alimentos usados nos sistemas produtivos com a alimentação humana (HAYES; LEWIN; GODDARD, 2013). Uma maneira de atender esses objetivos é através da seleção de animais para melhor eficiência alimentar (EA), uma vez que animais mais eficientes consomem menos alimento para produzir a mesma quantidade de carne (KOCH et al., 1963) e dessa forma, produzem proporcionalmente menos poluentes (CANTALAPIEDRA-HIJAR et al., 2018; NKRUMAH et al., 2006), tendo como consequência o aumento da produtividade do sistema e lucratividade do produtor.

A dificuldade em incorporar medidas de EA em programas de melhoramento animal reside no fato de que, para calculá-las, é necessário medir diariamente o consumo de alimento e o ganho de peso para cada animal, por um período de pelo menos 70 dias (ARCHER et al., 1997) o que demanda tempo, dinheiro, infraestrutura e mão de obra especializada. Por isso, foram realizados diversos trabalhos visando identificar marcadores moleculares associados à EA que facilitassem a identificação de animais superiores (DE OLIVEIRA et al., 2014; ROLF et al., 2011; SANTANA et al., 2014b; SHERMAN; NKRUMAH; MOORE, 2010). Porém, é possível perceber que para cada população analisada, diferentes processos biológicos parecem ser mais importantes. Isso porque entre diferentes populações e diferentes raças existem variações no padrão de desequilíbrio de ligação e os efeitos estimados dos marcadores em uma raça podem não ser aplicados a outra raça. Soma-se o fato que a EA é uma característica de moderada herdabilidade ($\sim 0,3$, ARCHER et al., 1999; POLIZEL et al., 2018) em bovinos de corte, refletindo a grande importância do ambiente (dieta e manejo, por exemplo) e da interação

deste com as células, tecidos e órgãos dos animais para essa característica. Assim, o conhecimento das complexas interações entre genes expressos é importante para indicar quais genes e elementos regulatórios poderiam afetar o fenótipo, permitindo que as avaliações genômicas foquem em alterações causais, que teriam maior probabilidade de afetarem mecanismos em comum entre raças e mesmo entre espécies diferentes (SNELLING et al., 2013)

Com o objetivo de encontrar genes e vias metabólicas importantes para a EA, diversos trabalhos estudaram expressão diferencial associada a EA, principalmente no fígado, um órgão importante no metabolismo de bilirrubina, ácidos biliares, carboidratos, lipídeos, xenobióticos, proteínas e também na imunidade. Foram encontrados mecanismos relacionados à organização, proliferação e sinalização celular, metabolismo de xenobióticos, síntese proteica e metabolismo de lipídeos e carboidratos, cascatas de coagulação e do complemento, estresse oxidativo mediado por NRF2, degradação de melatonina, metabolismo de glutathione e imunidade inata (CHEN et al., 2011; PARADIS et al., 2015; TIZIOTO et al., 2015, ALEXANDRE et al., 2015). Apesar de gerar importantes informações sobre os potenciais mecanismos envolvidos na regulação da EA, a análise da expressão diferencial por si só não fornece informações sobre as interações entre os genes ou sobre o comportamento de genes reguladores num sistema complexo. Isso porque quando se compara a expressão de um gene em duas condições, como alta e baixa EA, o contexto da regulação dessa expressão é perdido (HUDSON; DALRYMPLE; REVERTER, 2012b).

Para compreender fenótipos complexos como a eficiência alimentar é essencial uma visão como a do filósofo grego Aristóteles, de que “o todo é maior que a simples soma de suas partes”. Nesse sentido, a abordagem de biologia de sistemas pode trazer informações importantes e mais completas para a compreensão dos mecanismos que regulam a EA, possibilitando a identificação de marcadores genéticos responsáveis pelos efeitos em questão ou mesmo a modulação desses efeitos pela dieta ou ambiente. Essa abordagem baseia-se no fato de que os genes interagem uns com os outros numa rede de interações que revela uma regulação mais complexa da transcrição, recuperando informações funcionais do tecido (FULLER et al., 2007; HUDSON; DALRYMPLE; REVERTER, 2012b). Essa metodologia foi utilizada durante o trabalho de mestrado desta autora, onde além das análises de redes de expressão gênica em amostras de biópsia hepática, diversas outras medidas foram coletadas e relacionadas com a EA

(ALEXANDRE et al., 2015). Foi observado que os grupos de alta e baixa EA de bovinos Nelore apresentaram desempenho similar quanto ao peso inicial e final, ganho de peso, rendimento de carcaça, rendimento dos principais cortes e área de olho de lombo, mostrando que a taxa de crescimento e de deposição de músculo não apresentaram diferença entre os grupos. Por outro lado, desde o início do confinamento os animais de baixa EA tiveram maior ingestão de alimentos, maior conversão alimentar (menor eficiência em converter alimento em carne), maior espessura de gordura subcutânea desde o primeiro dia de avaliação e maior peso de gordura visceral medida no momento do abate. Por fim, os animais de baixa EA apresentaram níveis elevados tanto de colesterol quanto de gamma glutamil transpeptidase (GGT) o que indicou potenciais alterações hepáticas nestes animais ao fim do confinamento. A partir das análises de expressão gênica diferencial, co-expressão e co-expressão diferencial de amostras de biópsia hepática, foi possível determinar vias associadas ao metabolismo de lipídeos mas também à resposta imunológica e maior presença de inflamação hepática nos animais de baixa EA (ALEXANDRE et al., 2015). Foi proposto então que lesões hepáticas em animais de baixa EA ocorreriam em decorrência do estresse gerado por sobrecarga no metabolismo lipídico e/ou devido a maior infecção bacteriana causada pela maior ingestão de alimentos nesse grupo, sendo que naquele momento não foi possível determinar se esses processos estão associados entre si ou se só um é responsável pelo maior número de lesões e resposta inflamatória.

Tendo em vista os resultados encontrados analisando o fígado, um órgão central do metabolismo, e sabendo que a EA é um fenótipo complexo e outros mecanismos além do metabolismo são apontados como responsáveis por sua regulação, como o padrão de ingestão, a digestão, a atividade física, o estresse e a termorregulação (HERD; ARTHUR, 2009; HERD; ODDY; RICHARDSON, 2004), o objetivo desse trabalho foi somar aos resultados encontrados anteriormente, informações sobre o perfil transcriptômico de pituitária, hipotálamo, adrenal e músculo. Esses órgãos são responsáveis por controlar funções cruciais para o desenvolvimento e adaptação dos animais como controle do apetite, balanço hídrico, resposta ao estresse, regulação da temperatura corporal, crescimento, digestão, atividade sexual, entre outros. Dessa forma, uma teoria mais completa poderia ser formulada sobre como a EA é regulada em um contexto sistêmico.

2. HIPÓTESE E OBJETIVO

2.1. Hipótese

A abordagem de biologia de sistemas, baseada em avaliação transcriptômica multitecidual, possibilita a construção de uma teoria para compreensão sistêmica da eficiência alimentar em bovinos de corte.

2.2. Objetivo

Propor uma teoria para compreensão sistêmica da eficiência alimentar em bovinos Nelore utilizando abordagem de biologia de sistemas baseada na análise do transcriptoma multitecidual de animais divergentes para esse fenótipo.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Visão holística da eficiência alimentar

Embora a base biológica para a variação individual na eficiência alimentar não tenha sido totalmente elucidada, é de senso comum que muitos processos fisiológicos estão envolvidos na regulação dessa característica, tais como a ingestão de alimentos, a digestão, a composição corporal, o metabolismo, a atividade física e a termorregulação (BASARAB et al., 2003; HERD; ARTHUR, 2009; HERD; ODDY; RICHARDSON, 2004). Recentemente outros processos adaptativos ou mesmo patológicos como a importância do sistema imune e a ocorrência de inflamação (ALEXANDRE et al., 2015; DE OLIVEIRA et al., 2014; JÉGOU et al., 2016; KARISA; MOORE; PLASTOW, 2014; KERN et al., 2016; PARADIS et al., 2015; SALLEH et al., 2017), assim como a importância da relação do microbioma e o animal (CANTALAPIEDRA-HIJAR et al., 2018; ELOLIMY et al., 2018; LI; GUAN, 2017; PAZ et al., 2018) têm sido associados à eficiência alimentar. A compreensão desses processos é de grande interesse, pois pode ajudar a direcionar estratégias de manejo para melhorar a performance dos animais, principalmente com relação a requerimentos nutricionais específicos; pode resultar em estratégias inovadoras para identificar animais superiores (biomarcadores), que reduzam o custo da avaliação dessa característica, e pode ainda nos indicar efeitos indesejados da seleção para EA com relação ao impacto em outras características de importância econômica (RICHARDSON et al., 2004). Por isso, durante muitos anos os estudos focaram na análise de vários aspectos específicos desta característica e hoje acredita-se que os animais com fenótipos divergentes para a eficiência alimentar também diferem no temperamento, comportamento alimentar, resposta ao estresse, apetite, deposição de gordura, consumo de oxigênio, gasto de energia, perda de calor, função mitocondrial e outros. Estes e outros aspectos relacionados à eficiência alimentar em bovinos serão discutidos a seguir.

Considerando que os animais eficientes consomem menos para ganhar o mesmo peso que os animais ineficientes, é razoável esperar que os primeiros gastem menos tempo nas atividades de alimentação, já que a ingestão é uma função do tamanho da refeição e sua frequência. De fato, a literatura relata uma variabilidade considerável nos comportamentos alimentares, sendo que os animais de baixa eficiência alimentar

apresentam maior tempo em frente ao cocho e maior tempo de cabeça baixa, enquanto que os animais de alta eficiência alimentar passam mais tempo sendo sedentários e se alimentam mais lentamente (KELLY et al., 2010a, 2010b; KENNY et al., 2018; MCGEE et al., 2014). Além disso, existe um aparente aumento na digestibilidade dos alimentos nos animais de alta EA, mas não se sabe se essa maior habilidade digestiva é inerente desses animais ou se deve a menor taxa de passagem de alimentos devido à menor ingestão de matéria seca (KENNY et al., 2018). Mas por que alguns animais comem menos? Que mecanismos controlam as diferenças na saciedade? O apetite é um processo biológico complexo regulado por diferentes sinais provenientes de nutrientes, hormônios e células neurais que atuam sobre o hipotálamo (SARTIN; WHITLOCK; DANIEL, 2011). Muitos estudos têm focado em entender a influência do hormônio leptina sobre a eficiência alimentar por causa de seu papel na regulação do peso corporal, ingestão de ração, gasto de energia e até mesmo reprodução, inflamação e imunocompetência (KELLY et al., 2010a; RICHARDSON et al., 2004).

Embora algumas discordâncias possam ser encontradas na literatura, a maioria dos estudos mostra associação de níveis mais altos de leptina com menor EA, maior ingestão alimentar e maior deposição de gordura (FOOTE et al., 2016b; HOQUE; KATOH; SUZUKI, 2009; KELLY et al., 2010a; NKRUMAH et al., 2007; RICHARDSON et al., 2004). Esse fenótipo se assemelha ao de resistência à leptina observado em humanos obesos, no qual a maior porcentagem de gordura corporal aumenta os níveis de leptina que falham em modular a ingestão de alimentos devido a insensibilização de receptores do hipotálamo (MYERS et al., 2010). Deve-se considerar que na maior parte dos experimentos citados acima, utiliza-se animais em fase de terminação em confinamento caracterizados por já se encontrarem em uma fase avançada de deposição de gordura para finalização da carcaça, o que corrobora com a visão de animais “obesos”. Por outro lado, os poucos estudos que tentam entender a complexa regulação da EA no hipotálamo não mostraram diferença no nível circulante de leptina entre as condições de alta e baixa EA (PERKINS et al., 2014b) ou mostraram maior expressão no tecido adiposo de animais com alta eficiência alimentar (PERKINS et al., 2014a).

A maior expressão de leptina no tecido muscular de animais de alta eficiência alimentar da raça Nelore, bem como o maior nível de leptina circulante, menor nível de colesterol plasmático e menor deposição de gordura também foi observado em nosso

estudo (MOTA et al., 2017). Este resultado está de acordo com o papel fisiológico da leptina descrito em humanos, porém diferente da maioria da literatura em bovinos. Isto provavelmente se deu por causa de diferenças na deposição de gordura entre fêmeas, machos inteiros e machos castrados e também entre raças taurinas e zebuínas, sendo machos inteiros e raças zebuínas sabidamente mais tardios. Os animais utilizados em nosso experimento, assim como a maioria dos animais abatidos no Brasil, por serem inteiros e zebuínos são diferentes da maioria de literatura que usou fêmeas ou machos castrados de raças taurinas (HOQUE; KATOH; SUZUKI, 2009; KELLY et al., 2010a; NKRUMAH et al., 2007; RICHARDSON et al., 2004) e não estariam ainda no estado de “obesidade” que leva a falha na regulação do apetite exercida pela leptina.

Os resultados conflitantes, principalmente quando se compara bovinos taurinos com zebuínos, indicam que são necessários mais estudos para compreender a função endócrina na modulação do apetite em animais de EA divergente. No entanto, alguns genes importantes foram apontados como reguladores do apetite até o momento, tais como Neuropeptídio-Y (NPY), relaxina-3 (RLN3) e pro-opiomelanocortina (POMC) (PERKINS et al., 2014b). Também foi relatada associação de polimorfismos em genes relacionados à modulação do apetite, como o NPY e a enzima PDE3B, com a EA (SANTANA et al., 2014a, 2014c; SHERMAN et al., 2008). Em um estudo que avaliou as diferenças no perfil de expressão hormonal de vacas leiteiras com alta e baixa EA, os genes que regulam as vias de sinalização da adipocitocina e a via de sinalização da insulina foram expressos diferencialmente nos dois grupos (XI et al., 2015). Curiosamente, essa via de sinalização tem a leptina como fator chave e desempenha um papel importante no metabolismo lipídico (ZHAO; LI; QU, 2013).

Trabalhos avaliando variação no tamanho de órgãos com diferenças na EA apresentam resultados divergentes (KENNY et al., 2018), porém maior densidade da mucosa intestinal foi observada em animais de alta EA (MEYER et al., 2014), assim como maior número de células epiteliais no duodeno e íleo (MONTANHOLI et al., 2013). Além disso, menor *turnover* de proteína do músculo esquelético foi associada com animais eficientes, demonstrando a menor necessidade de energia para manutenção ou, em outras palavras, uma economia de energia em indivíduos eficientes (CASTRO BULLE et al., 2007).

Existem também consequências metabólicas da maior ingestão de alimentos o que, por sua vez, afeta medidas fenotípicas como a maior deposição de gordura

subcutânea e visceral, relatada nos animais menos eficientes (BASARAB et al., 2003; GOMES et al., 2012; MADER et al., 2009). A maior ingestão de alimentos está associada à maior proporção de energia necessária para a manutenção, devido à maior energia despendida nas atividades de alimentação, digestão e metabolismo tecidual (HERD; ARTHUR, 2009; HERD; ODDY; RICHARDSON, 2004).

Utilizando evidências de estudos com bovinos, frangos, suínos e camundongos, alguns autores discutiram que o aumento da atividade física, comportamento de ingestão e estresse estão associados à menor eficiência alimentar e que levam a maior taxa metabólica e consumo de energia (HERD; ARTHUR, 2009; HERD; ODDY; RICHARDSON, 2004). Estudos em bovinos corroboram essas evidências ao reportar diferenças na eficiência alimentar entre os animais classificados como "temperamento adequado" e "temperamento reativo" (FRANCISCO et al., 2015). Animais mais reativos apresentam maior resposta ao estresse, ao manejo inicial e menor eficiência alimentar, o que sugere um envolvimento da ativação do eixo simpático-adrenal-medular e hipotálamo-pituitária-adrenal no controle desta característica. Resultado similar foi observado ao desafiar bovinos de corte utilizando hormônio adrenocorticotrófico exógeno e observar associação negativa entre níveis de cortisol e EA, além de uma interação tempo dependente, com os animais menos eficientes tendo uma resposta de cortisol mais prolongada (KELLY et al., 2017).

Os tecidos do leito esplâncnico (trato gastrointestinal, fígado, baço, pâncreas e depósitos de gordura mesentérica), juntamente com o tecido conjuntivo e os vasos sanguíneos associados, podem ser responsáveis por 35 a 60% do consumo total de oxigênio do corpo (SEAL; REYNOLDS, 1993) e essa variação parece estar associada à variação na ingestão de ração (HUNTINGTON et al., 1988), já que os animais de alta eficiência alimentar (baixa ingestão de ração) consomem menos oxigênio (CHAVES et al., 2015). Em conformidade, concentrações plasmáticas mais baixas de CO₂ têm sido relatadas em animais com alta EA, o que sugere um processo de oxidação diminuído (GONANO et al., 2014). Com relação a isso, podem ser encontrados na literatura muitos estudos investigando diferenças na função mitocondrial em relação à EA que sugerem que existe maior controle da fosforilação oxidativa no fígado de animais com alta EA (LANCASTER et al., 2014) e que o aumento da função mitocondrial nesses animais pode contribuir para melhorar a eficiência alimentar (CONNOR et al., 2010). Também foram relatadas diferenças na proteína mitocondrial do complexo I de linfócitos de animais com

fenótipos divergentes de EA (RAMOS; KERLEY, 2013). Nos suínos, diferenças na função mitocondrial foram relatadas ao analisar músculo (VINCENT et al., 2015) e transcriptoma sanguíneo (LIU et al., 2016), de modo que o menor metabolismo oxidativo foi associado com alta EA.

Em um cenário onde animais com baixa EA têm temperamento mais reativo, maiores requerimentos de energia de manutenção, maior consumo de oxigênio e maior concentração de CO₂ no sangue, é razoável hipotetizar que o aumento no metabolismo oxidativo poderia estar associado com maior desperdício de energia em forma de calor (GONANO et al., 2014). De fato, a literatura relata termógrafos mais quentes para indivíduos com baixa EA em ambientes termo-neutros, o que representa maior quantidade de calor dissipado pela radiação (ARCHER et al., 1999; MONTANHOLI et al., 2010). Por outro lado, em ambientes de temperaturas mais quentes, os animais ativam funções termorreguladoras e neste caso, os animais de baixa EA apresentaram termografias mais frias, o que poderia indicar um controle menos eficiente da homeostase corporal (MARTELLO et al., 2016).

Como discutido acima, muitos aspectos da eficiência alimentar devem ser considerados para compreender as diferenças fisiológicas relacionadas com esta característica. Nesse sentido, abordagens de alto rendimento, como tecnologias de sequenciamento de ácidos nucleicos e estudos de associação genômica ampla (GWAS), juntamente com integração de dados e metodologias de redes de co-expressão nos deram ideias mais profundas sobre a regulação deste fenótipo e hipóteses foram geradas. Essas análises apontaram regiões genômicas e genes candidatos associados à eficiência alimentar de bovinos de corte (DE OLIVEIRA et al., 2014; LU et al., 2013; ROLF et al., 2011; SANTANA et al., 2014b; SHERMAN; NKRUMAH; MOORE, 2010).

Karisa, Moore e Plastow (2014) propuseram que as variações na EA começam com diferenças na captação de glicose nas células pela influência dos genes GHR, insulina, creatina-AMPK e leptina sobre a eficiência de seu transporte em toda a membrana citoplasmática. Também foram identificadas diferenças no metabolismo energético e lipídico, de esteroides e colesterol, que poderiam influenciar a taxa de formação de acetil CoA (KARISA; MOORE; PLASTOW, 2014). De fato, diferenças na deposição de gordura e no metabolismo lipídico, com animais de baixa EA mostrando níveis mais elevados de colesterol, foram corroboradas por outros estudos, inclusive o desta autora (ALEXANDRE et al., 2015; MONTANHOLI et al., 2017). Nesse estudo,

encontramos evidências de diferenças no primeiro passo na metabolização de lipídeos no fígado que é o transporte de ácidos graxos para a mitocôndria para sofrer β -oxidação. Esse resultado foi corroborado recentemente por BALDASSINI et al. (2018) que encontraram, em fígado de bovinos divergentes pra EA, diferença na presença das proteínas 3-cetoacil-CoA tiolase e glutamato desidrogenase 1 relacionadas à β -oxidação e à capacidade oxidativa dos animais. Nos ruminantes, a lipogênese ocorre com capacidade limitada no fígado, sendo principalmente realizada no tecido adiposo (HANNUN; OBEID, 2002). No entanto, na presença de níveis elevados de ácidos graxos, a oxidação desacoplada de NADPH torna-se mais provável, gerando aumento de radicais derivados de oxigênio e peróxido de hidrogênio no fígado (KNOCKAERT; FROMENTY; ROBIN, 2011). Maior estresse oxidativo e expressão de enzimas antioxidantes no fígado de bovinos de baixa EA já foram relatados em alguns estudos (AL-HUSSEINI et al., 2014; CHEN et al., 2011; TIZIOTO et al., 2015).

Em nosso trabalho, a análise de redes de genes expressos no fígado de animais de baixa EA também indicou inflamação hepática, confirmada por lesões hepáticas observadas na análise histopatológica e maior nível de GGT no soro (ALEXANDRE et al., 2015). Sugerimos, na época, que a maior expressão do fenótipo de inflamação em animais de baixa EA foi gerada pela maior quantidade de lesões hepáticas, potencialmente induzidas pelo estresse metabólico gerado pelo metabolismo energético/lipídico alterado e/ou devido ao aumento da infecção bacteriana provinda do sangue portal. Corroborando nossos achados, PARADIS et al. (2015) encontraram aumento na expressão de genes envolvidos com imunidade inata no fígado de animais de baixa EA. Esses autores levantaram a hipótese de que os animais de alta EA gastam menos energia para combater a inflamação sistêmica porque têm melhor resposta imune hepática inata contra endotoxinas e produtos bacterianos. Em vacas de leite, vias metabólicas relacionadas à imunodeficiência e metabolismo de lipídeos também foram identificadas em animais divergentes para EA (SALLEH et al., 2017). Além disso, em estudo recente realizado por nosso grupo e em vias de publicação, a análise do proteoma hepático dos mesmos animais avaliados por transcriptômica (ALEXANDRE et al., 2015) confirmou diferenças em vias relacionadas ao metabolismo energético (biossíntese de ácidos graxos e aminoácidos), estresse oxidativo e resposta imune (metabolismo microbiano e processamento e apresentação de antígeno), além de metabolismo de vitaminas e hormônios (FONSECA et al., 2018).

O estresse oxidativo encontrado em animais de baixa EA também pode ser resultado da resposta imune e este é o ponto onde as duas possibilidades apresentadas anteriormente se conectam. Em suínos, maior inflamação intestinal e marcadores de infiltração de neutrófilos, juntamente com o aumento de endotoxina sérica, foram reportados em animais de baixa EA (MANI et al., 2013). Os mesmos autores levantaram a hipótese de que os animais eficientes têm melhor capacidade para neutralizar as endotoxinas e que as diferenças na população bacteriana poderiam explicar parcialmente a diminuição das endotoxinas circulantes. Em bovinos, já foram relatadas diferenças na população bacteriana intestinal entre animais de alta e baixa EA (MYER et al., 2016, 2017). Além disso, em humanos, a muito se questiona a provável relação entre lesão hepática decorrente de endotoxinas e susceptibilidade à xenobióticos (ROTH et al., 1997), sendo que em bovinos já foram demonstradas diferenças na expressão de genes responsáveis pelo metabolismo xenobiótico em fenótipos divergentes para EA (ALEXANDRE et al., 2015; CHEN et al., 2011; TIZIOTO et al., 2015). No entanto, não se pode ignorar que os animais de baixa EA têm maior ingestão de alimento em sistemas de confinamento e que este fato pode ser a causa de mais lesões hepáticas e consequente inflamação. A dieta de alto concentrado (milho e soja) fornecida em sistemas de confinamento é um desafio estressante para ruminantes, o que pode levar à acidose e até à ruminite, causando lesões nas paredes do rúmen que poderiam ser a porta de entrada para bactérias (LECHTENBERG et al., 1988; OWENS et al., 1998). Já foi observado que animais com maior ingestão de ração também têm maior prevalência de abscessos hepáticos causados por bactérias do rúmen (NAGARAJA; LECHTENBERG, 2007).

É importante mencionar que, apesar da literatura reportar poucas e inconsistentes diferenças com relação a variáveis associadas ao processo de fermentação primária no rúmen (KENNY et al., 2018), diferenças na população microbiana ruminal vêm sendo bastante estudadas e foram apontadas como fator contribuinte para a capacidade de aproveitamento do alimento ingerido e eficiência alimentar, com os animais de baixa EA apresentando microbioma com maior diversidade de vias metabólicas expressas (LI; GUAN, 2017; MCGOVERN et al., 2018; MYER et al., 2015, 2016; PAZ et al., 2018). Foram também encontradas diferenças na expressão de alguns genes no tecido ruminal como o NQO1, indicando menor estresse oxidativo nos animais de alta EA, e o ACAT1, indicando que esse grupo de animais pode estar aproveitando corpos cetônicos para produzir energia, já que consomem menos alimento e tem menos carboidratos disponíveis

(KERN et al., 2017). Por fim, foi observado que animais de alta EA apresentam mais bactérias no rúmen porém menos bactérias metanogênicas, maior espessura de epitélio ruminal e melhor capacidade de manter o pH ruminal baixo ao longo do dia (LAM et al., 2018). Apesar de ainda não sabermos se a resposta inflamatória observada no fígado é uma resposta a bactérias oriundas do rúmen, parece claro que diferenças no metabolismo ruminal contribuem para diferenças na eficiência alimentar de bovinos, sendo que uma microbiota menos diversa parece estar ligada à menor necessidade de substrato e energia para proliferação microbiana, de forma que mais nutrientes são direcionados para o hospedeiro (CANTALAPIEDRA-HIJAR et al., 2018).

É prudente considerar que a seleção para maior eficiência alimentar pode influenciar outras características econômicas importantes. As diferenças na composição corporal e no metabolismo discutidas anteriormente podem ter impacto nas características reprodutivas. As novilhas de alta EA apresentam menor deposição de gordura e maturidade sexual mais tardia, o que por sua vez resulta em partos mais tarde na época de parição quando comparadas a novilhas de baixa EA (FERREIRA JÚNIOR et al., 2018; RANDER; WELSH, 2013; SHAFFER et al., 2011). Além disso, há relato de que os touros com melhor EA também apresentam características de maturidade sexual tardia, por exemplo, diminuição da motilidade progressiva e maior abundância de anomalias na cauda dos espermatozoides (FONTOURA et al., 2016). Atualmente, no Brasil, a seleção para precocidade sexual de novilhas Nelore é considerada como um critério de seleção muito importante. Mas, se isso entrar em conflito com a seleção para eficiência alimentar, uma abordagem mais ampla deve ser fortemente recomendada. Novilhas de gestação precoce significam mais bezerros/vacas, menos vacas para produzir a mesma quantidade de carne e menos emissões de gases. Mas se o gado mais eficiente não for tão precoce, como será este equilíbrio? Definitivamente, mais estudos são necessários para entender a biologia da EA, a fim de selecionar animais eficientes sem comprometer outras características importantes de produção.

3.2. Biologia de sistemas e redes de co-expressão

O projeto Genoma Humano, iniciado na década de 90 e com previsão de conclusão em 15 anos gerou tamanha revolução nas metodologias de sequenciamento (*high throughput technologies*) que acabou sendo concluído dois anos antes (OLSON, 1993). Depois dele, diversos outros organismos tiveram seu genoma concluído, incluindo bactérias, arqueas, eucariotos, vírus e organelas, totalizando mais de 1000 genomas presentes na base de dados do NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/guide/genomes-maps/>). Diversas aplicações usando sequenciamento, bem como outras tecnologias *high throughput* como a espectrometria de massas, geraram uma mudança de paradigma na pesquisa biológica na qual as estratégias de processamento de informação e ordenação do conhecimento passaram da abordagem *botton-up*, representada por uma “colcha de retalhos” na qual se estuda as partes para tentar entender o todo, para uma abordagem *top-down* cujo objetivo é avaliar de forma mais abrangente os fenótipos moleculares para então determinar em quais aspectos seriam importantes para focar. Dentro desse contexto surgiu a biologia de sistemas.

A biologia de sistemas, por ser uma área de pesquisa bastante abrangente e com diversas aplicações, é difícil de definir. O que as fontes de pesquisa concordam é que é uma abordagem holística e interdisciplinar, que usa modelagem matemática e computacional para estudar as complexas relações entre sistemas biológicos, que compreendem diversos tipos moleculares (BREITLING, 2010; INSTITUTE FOR SYSTEMS BIOLOGY, 2018a). Ao contrário do reducionismo, em que se acredita que sistemas complexos podem ser reduzidos às suas partes mais simples para serem decifrados ou explicados, a biologia de sistemas é baseada em holismo, onde se entende que redes de interação que formam organismos vivos como um todo são mais do que a soma de suas partes. Nesse sentido, a biologia de sistemas em seu aspecto mais amplo é referida como “a rede das redes” (INSTITUTE FOR SYSTEMS BIOLOGY, 2018b). Isso porque organelas formam redes de interações que tornam células funcionais e conjunto de células interagem para formar tecidos, assim como tecidos constituem redes que dão origem a órgãos, que por sua vez interagem para formar sistemas com funções específicas como o digestivo ou o reprodutor. A junção de todos esses sistemas dá origem a um organismo vivo que é, portanto, o resultado de diferentes níveis de interações. Desse ponto de vista, a biologia de sistemas é mais do que a aplicação de uma técnica em um

conjunto específico de dados, mas uma forma de pensar questões biológicas entendendo que o fenótipo é o resultado da propagação de sinais em vários níveis.

É também cada vez mais evidente que a visão centro-gênica induzida pelo dogma central da biologia molecular é demasiadamente reducionista, sempre buscando uma relação causal direta em um único sentido. Desta forma, é fundamental reconhecer que níveis mais altos (tecidos, órgãos, organismo) regulam a expressão dos genes numa intrincada rede compartilhada de informações entre os diferentes níveis de organização biológica, um fenômeno descrito como causação descendente (Figura 1, NOBLE, 2006). Ou seja, é necessária uma visão mais holística, menos reducionista que culmina na definição de biologia de sistemas de Dennis Noble “Biologia de sistemas...é sobre colocar as coisas juntas ao invés de separadas, integração em oposto à redução”. Como área da ciência, a biologia de sistemas é particularmente o estudo das interações entre os componentes dos sistemas biológicos, e como estas interações dão origem à função e comportamento de um sistema. Do ponto de vista prático, a biologia de sistemas pode ser vista como uma série de protocolos usados para fazer pesquisa baseando-se em um ciclo contendo teoria, modelação analítica ou computacional para testar hipóteses específicas sobre um sistema biológico gerando novas informações que serão utilizadas para alimentar e refinar o modelo computacional ou teoria (KHOLODENKO; BRUGGEMAN; SAURO, 2005).

Figura 1 – Representação do fenômeno descrito como causação descendente (*downward causation*)

Em adição ao esquema representando o fluxo de informações baseado no dogma central da biologia molecular, a figura representa também a relação causal no sentido oposto exercida por níveis mais altos (organismo, órgãos, tecidos) na sinalização celular e expressão de genes e proteínas. Além disso, está representando o papel da maquinaria proteica em ler e interpretar genes, gerando um loop de causa e efeito que pode ser construído entre diversos níveis da organização biológica. Fonte: Noble (2006).

A arquitetura genética por trás de características complexas envolve uma variedade enorme de genes sensíveis a mudanças ambientais e, portanto, determinar os mecanismos responsáveis por elas representa um grande desafio (SWAMI, 2009). Sistemas biológicos complexos são regulados por milhares de moléculas de diferentes naturezas químicas. Nesse contexto, surge o termo “genética de sistemas”. A genética de sistemas é uma versão especializada da biologia de sistemas, focada em populações, que visa elucidar complexas interações entre genes, proteínas, metabólitos, células e tecidos que se manifestam como variações fenotípicas, a fim de identificar as variantes genéticas relacionadas à característica de interesse (VOY, 2011). Estas abordagens baseiam-se no fato de que os genes e produtos de genes podem interagir uns com os outros numa rede complexa e por isso, o efeito da mudança no comportamento de um gene pode ser propagado através das interações e afetar outros genes (CHO; KIM; PRZYTICKA, 2012). Esse comportamento é chamado em inglês de “*power law*” e em estatística é definido como uma relação funcional entre duas quantidades, sendo que a mudança

relativa em uma, causa uma mudança proporcional na outra, independentemente do tamanho inicial das duas (BAR-YAM, 2011). Redes baseadas em *power law* tem como característica muitos nódulos com poucas conexões e poucos nódulos centrais com muitas conexões, que são chamados “*hubs*” (Figura 2, DE LA FUENTE, 2010).

Figura 2 – Exemplo de rede co-expressão baseada em *power law*.

Nódulos representam genes, com destaque para os genes centrais (*hubs*) em cinza escuro. Vértices representam a correlação entre a expressão dos genes. Fonte: própria autoria.

Os estudos de redes, quando aplicados a dados de transcriptoma, podem revelar uma regulação mais complexa da transcrição, detectando conjuntos de genes altamente co-expressos (FULLER et al., 2007). O resultado são conjuntos ou “módulos” de genes relacionados entre si, que tentam recuperar a informação estrutural e funcional do tecido (HUDSON; DALRYMPLE; REVERTER, 2012a). Esta estratégia pode ser particularmente útil para revelar a função biológica de novos genes, uma vez que se espera que genes co-expressos trabalhem coordenadamente para uma função biológica específica, representando uma via metabólica ou até mesmo um tipo celular. Como prova da importância da abordagem de co-expressão diferencial, HUDSON, REVERTER e DALRYMPLE (2009) estudando bovinos com e sem uma mutação no gene da miostatina que leva à dupla musculatura, não encontraram o gene como sendo diferencialmente expresso, mas puderam identificá-lo como importante baseando-se na análise de co-expressão diferencial, o que demonstra que a importância de um gene, ou conjunto de genes, para o fenótipo não está apenas ligado à diferença em sua abundância relativa.

Redes de genes fornecem uma representação eficiente das interações nas células e base para modelos matemáticos/estatísticos para estudar esses sistemas (SHOJAIE,

2018). Uma rede é formada por diversos nódulos e vértices. Uma forma conveniente de representar os vértices de uma rede é através de uma matriz de adjacência, que é uma matriz quadrada com valores 1 se existir um vértice entre um nódulo na linha e um na coluna e 0 caso contrário. Para vértices que não se tem claro a direção da interação, o valor 1 é adicionado em ambas as direções. A presença de um vértice entre os nódulos i e j significa que conforme a expressão de i muda, espera-se que a expressão de j aumente/diminua. Na prática, observa-se N medidas de cada variável (que pode ser genes, proteínas, metabólitos, etc.) para diferentes indivíduos e tenta-se determinar quais variáveis são conectadas entre si. Porém, definir quais variáveis são relevantes não é uma tarefa clara e algumas estratégias como identificar genes centrais (*hub genes*) ou usar informações da literatura podem orientar essa seleção (SHOJAIE, 2018).

Existem duas classes gerais de métodos para inferência de redes: (1) os baseados em medidas marginais de associação, englobando associações lineares (redes de co-expressão) e não-lineares e (2) os baseados em medidas de associação condicional como redes Bayesianas ou redes dinâmicas Bayesianas (SHOJAIE, 2018). Os métodos baseados em redes de co-expressão/correlação são os mais simples e mais amplamente utilizados e assumem que os vértices correspondem à correlações de alta magnitude (SHOJAIE, 2018). Como a correlação é simétrica, a rede é não-direcionada, já que não é possível definir qual gene regula qual, a não ser utilizando conhecimento adicional da literatura. Um exemplo da aplicação dessa metodologia é a abordagem utilizada pelo pacote WGCNA – *Weighted Gene Co-Expression Network Analysis* (LANGFELDER; HORVATH, 2008) no ambiente R que define módulos de genes co-expressos baseados em correlação sem prévia utilização de dados da literatura para a seleção de genes. Posteriormente, os diversos módulos identificados são testados quando a sua correlação com fenótipos de interesse para identificar módulos relevantes para o tema investigado.

Uma limitação dessa análise é que correlações altas nem sempre significam interação direta. Além disso, várias relações biológicas não são lineares e essas são perdidas com esse tipo de metodologia. Uma maneira de contornar a primeira questão é utilizando metodologias baseadas em correlação parcial, como o PCIT – *Partial Correlation And Information Theory* (WATSON-HAIGH; KADARMIDEEN; REVERTER, 2010). Com ela obtém-se a correlação entre i e j depois de remover o efeito de outras variáveis, considerando-se que por vezes a “informação” passa por um vizinho mútuo de i e j e não diretamente entre eles. Em outras palavras, se A é correlacionado

com B e com C, observaremos também uma correlação entre B e C, não pelo fato de ser uma relação real, mas por B e C compartilharem correlação com um vizinho em comum. Essa metodologia identifica e exclui essas correlações que não são verdadeiras.

Por fim, mais do que determinar a relação entre genes, vem se tornando cada vez mais importante entender a dinâmica celular que leva a mudanças no comportamento das redes. Por esse motivo, um número crescente de trabalhos vem analisando essa dinâmica através do mapeamento de redes em condições, espécies e tempos diferentes (IDEKER; KROGAN, 2012). Nessa abordagem, é feita a comparação da estrutura de duas sub-redes de co-expressão em condições fenotípicas diferentes. Essa comparação pode mostrar alterações em sistemas regulatórios através da diferença na conectividade de um gene nas duas condições, já que podemos admitir que genes com grande alteração de conectividade têm um papel importante para o fenótipo (DE LA FUENTE, 2010). O grau de conectividade (K) de um nó é calculado pela soma dos vértices ligados a ele. Dessa maneira, interações diferenciais fortes não são as que necessariamente são fortes em uma das sub-redes, mas aquelas que mudam seu comportamento mais claramente (IDEKER; KROGAN, 2012). Assim, as interações diferenciais, também referidas como co-expressão diferencial, são um reflexo de quais processos celulares são diferencialmente importantes nas condições estudadas (IDEKER; KROGAN, 2012). Os métodos para análise de co-expressão diferencial, baseados na subtração de scores de interação (conectividade) em diferentes situações, são importantes para distinguir interações que desencadeiam processos celulares dinâmicos, daquelas que suportam funções de manutenção da célula (*housekeeping*).

3.3. Mecanismos de regulação da expressão gênica

A passagem de informação do DNA até a síntese da proteína compreende diversos passos nos quais a expressão gênica pode ser controlada: (1) controle pré-transcricional, (2) controle de processamento de mRNA, (3) transporte de mRNA e controle da localização na célula, (4) controle traducional, (5) controle da degradação do mRNA e (6) controle da atividade proteica (Figura 3) (ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, 2008).

Figura 3 - Seis passos nos quais a expressão gênica eucariótica pode ser controlada.

Figure 7-5 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Fonte: Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Walter (2008).

Para a maioria dos genes, os controles pré-transcricionais são os mais importantes (ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, 2008). Esse controle pode ocorrer por diferentes mecanismos a saber: atividade de proteínas regulatórias e fatores de transcrição, modulação da cromatina e metilação de ilhas CpG. O primeiro mecanismo envolve dois elementos principalmente: pequenos trechos de DNA de uma sequência definida (ditas regiões regulatórias) e proteínas de regulação gênica que reconhecem e se ligam a esses trechos. As proteínas de regulação gênica são extensivamente complementares às características da dupla hélice de DNA em regiões regulatórias específicas, que envolvem tipicamente menos de 20 nucleotídeos. Essas proteínas podem ligar-se ao DNA como homodímeros ou como heterodímeros, compostos por duas subunidades diferentes, sendo que os últimos aumentam as possibilidades de ligação ao DNA que essas proteínas podem apresentar. No geral, a regulação gênica em eucariotos envolve muitas proteínas, regiões grandes de DNA e é bastante complexa (ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, 2008). Inicialmente deve-se saber que todos os genes codificadores de proteínas são transcritos pela RNA polimerase II, que necessita de cinco fatores de transcrição (FT) gerais para exercer sua função. O acoplamento desses FT gerais acontece em etapas o que fornece a célula a capacidade de acelerar ou diminuir a taxa de início da transcrição em resposta a proteínas de regulação gênica. Além disso, muitas outras proteínas de regulação gênica podem atuar de grandes distâncias ao longo do DNA, permitindo com que um único gene seja regulado por várias delas (conhecidos como *enhancers*). Por fim, eucariotos apresentam um componente central da regulação gênica

chamado de “mediador”. Ele é formado por um complexo de 24 subunidades e serve como intermediário entre as proteínas de regulação gênica e a RNA polimerase.

Os trechos de DNA que promovem a regulação gênica são compostos pela região promotora, onde FT gerais e a polimerase se ligam, e todas as regiões reguladoras nas quais as proteínas de regulação gênica se ligam para estimular ou reprimir a expressão dos genes. Os FT gerais são poucos e abundantes na célula, se associando a todos os genes transcritos pela RNA polimerase II. Já as demais proteínas de regulação gênica variam muito e estima-se que 8% do genoma humano (~2.000 genes) codifique essas proteínas (ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J.; RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, 2008). As proteínas de ativação gênica apresentam dois domínios, um com motivos estruturais que reconhecem as sequências de DNA reguladora e o outro responsável por acelerar a taxa de início da transcrição. Os ativadores têm como função atrair, posicionar e modificar os FT gerais, mediador e RNA polimerase II no promotor, de modo a promover a transcrição. Para isso eles podem inclusive alterar a estrutura da cromatina ao redor do promotor. Os ativadores podem agir em conjunto aumentando ainda mais a taxa de transcrição. Da mesma maneira agem as proteínas de repressão gênica. Uma mesma proteína pode atuar como parte de um complexo que ativa a transcrição ou como parte de um complexo que reprime a transcrição, de forma que proteínas eucarióticas de regulação gênica não são exclusivamente ativadoras ou repressoras, mas dependem da montagem final de todos os componentes do complexo. Essa montagem final depende do arranjo da sequência de DNA da região controladora e de quais proteínas de regulação estão presentes na forma ativa na célula. Assim, o tempo, o local e a taxa de transcrição dos genes em uma determinada condição são determinados pelo tipo de proteínas de regulação gênica que se ligam as regiões regulatórias do DNA.

Com relação ao controle traducional, observa-se um papel importante dos RNAs não codificadores (ncRNAs) na regulação dos RNAs que serão traduzidos em proteína. A definição de ncRNAs é bastante abrangente e engloba todos os tipos de RNA que não apresentam evidência de tradução em proteína. Na bioinformática, ncRNAs são identificados pela falta de quadros abertos de leitura (*open reading frame* – ORFs), seleção por tamanho e baixa homologia com proteínas conhecidas (MILLIGAN; LIPOVICH, 2015). Além disso, um valor arbitrário de 200 pares de bases é usado para separar os RNAs longos não codificantes (lncRNAs) de RNAs pequenos não codificantes, como os miRNA (MILLIGAN; LIPOVICH, 2015). Os pseudogenes, cópias de genes

codificadores de mRNA que perderam sua capacidade de codificação de proteínas devido a mutações, também são considerados lncRNAs e devido à alta similaridade, podem regular seus genes parentais (WEIKARD; DEMASIUS; KUEHN, 2016).

Estruturalmente, os lncRNAs tem baixo ou nenhum potencial para codificar proteínas e baixa conservação entre espécies, além de não apresentarem um padrão em sua sequência, o que dificulta sua categorização e predição funcional (WEIKARD; DEMASIUS; KUEHN, 2016). São, portanto, considerados evolucionariamente menos conservados do que genes codificadores de proteínas, principalmente nos éxons, o que nesse caso não indica falta de função, já que podem dobrar-se em estruturas complexas, mediando o reconhecimento do alvo não só por pareamento de bases, mas também pela interação com sua estrutura terciária (DENIZ; ERMAN, 2017). Outra possibilidade é que essa aparente falta de conservação seja devido ao fato de que as ferramentas de bioinformática disponíveis não são capazes de reconhecer pequenas sequências conservadas, separadas por um longo *loop* que não é conservado, ideia que se torna plausível devido ao fato das regiões promotoras dos lncRNAs serem tão conservadas quanto as dos mRNAs (DENIZ; ERMAN, 2017). Essa flexibilidade estrutural, sem perder função, pode permitir com que essas sequências evoluam mais rapidamente.

Comparado com genes codificadores de proteínas, os lncRNAs são mais tecido-específicos e apresentam menor nível de expressão, porém, apresentam algumas características em comum como presença de múltiplos éxons, cauda poliA, cap 5' e podem conter ilhas CpG em suas regiões promotoras (DENIZ; ERMAN, 2017; WEIKARD; DEMASIUS; KUEHN, 2016). Uma forma de classificar os lncRNAs é através da sua localização no genoma, já que eles podem estar localizados (1) em regiões intergênicas, e nesse caso são chamados lincRNA (*long intergenic non coding RNA*); (2) em introns de genes codificadores de proteínas; (3) na fita oposta de genes codificadores de proteínas; (4) associados a regiões UTR ou promotoras de genes codificadores de proteínas; (5) regiões regulatórias (*enhancers*); ou ainda (6) ser uma isoforma sem capacidade de codificação de um gene codificador de proteínas (WEIKARD; DEMASIUS; KUEHN, 2016).

Os lncRNA estão envolvidos em vários processos biológicos como a modulação da expressão alelo específica e a regulação transcricional e pós-transcricional da expressão gênica, seja por meio de recrutamento de complexos modificadores de cromatina ou através da regulação dos níveis de metilação do DNA, podendo funcionar

como guias e sinalizadores ou ainda precursores ou sequestradores de miRNAs (QUINN; CHANG, 2016). Também podem atuar como sequestradores de fatores de transcrição de seus alvos ou como *scaffolds* permitindo a formação de complexos multiproteicos (BATISTA; CHANG, 2013). Atuam no *splicing* alternativo, na formação do corpúsculo de Barr, na atividade de enzimas e podem também ser exportados em vesículas extracelulares e agirem em outras células (SALVIANO-SILVA et al., 2018). Em redes de genes, agem como componente funcional da regulação da expressão gênica, sendo expressos em padrão coordenado com outros genes (WEIKARD; DEMASIUS; KUEHN, 2016). São encontrados em maior concentração no núcleo das células onde podem atuar sobre genes próximos de seu sítio de transcrição (*cis*) ou controlar a expressão de um loci independente em outro cromossomo (*trans*) (DERRIEN et al., 2012). Enfim, são diversas as formas de atuação desses RNAs, sumarizadas na Figura 4 publicada por Salviano-silva et al. (2018).

Figura 4 - Localização genômica relativa a genes codificadores de proteínas e mecanismos regulatórios de RNAs longos não codificantes (lncRNAs) no núcleo, citoplasma e compartimentos extracelulares.

(A) Nomenclatura dos genes lncRNA (elipses douradas), de acordo com sua localização genômica em relação ao gene mais próximo (elipses pretas) e/ou exons de genes codificadores (retângulos pretos). (B) mecanismos regulatórios dos lncRNAs: (b1) lncRNA Xist, componente do corpúsculo de Barr em fêmeas; (b2) agindo como *enhancers*, induzindo transcrição em *cis* ou em *trans*; (b3) como captador de proteínas reguladoras, como fatores de transcrição e modificadores da cromatina, bloqueando sua ligação ao DNA; (b4) como sinalizadores moleculares, ativando ou silenciando a expressão gênica através da sinalização para vias de regulação; (b5) guiando proteínas (em geral, modificadores de cromatina) para sítios alvo; (b6) como *scaffolds*, ligando diferentes proteínas e formando complexos de ribonucleoproteínas, que também afetam a expressão gênica; (b7) interagindo com enzimas, tais como quinases, regulando/intensificando a sua atividade catalítica e alterando a sua sinalização; (b8) modulação de *splicing* alternativo de transcritos primários; (b9) como RNA endógeno competidor (ceRNA), servindo como uma esponja para microRNAs (miRNAs), bloqueando seu efeito; (b10) visando proteínas, formando complexos moleculares que podem bloquear ou induzir efeitos funcionais, ou mesmo alterar a sua localização na célula; (b11) visando mRNAs, inibindo sua tradução em ribossomos. Além disso, os lncRNAs podem ser (b12) transferidos para outras células por vesículas extracelulares, onde eles podem produzir efeitos; (b13) precursores de miRNAs e outros pequenos RNA reguladores. Um lncRNA pode atuar por múltiplos mecanismos regulatórios, tanto no núcleo quanto no citoplasma. O próprio b12 não é exatamente uma característica regulatória, no entanto, a liberação desses lncRNAs funcionais através de vesículas extracelulares é uma maneira de regular genes, RNAs ou proteínas em outros tecidos.

Fonte: SALVIANO-SILVA et al. (2018)

A forma mais comum de inferir o significado dos lncRNAs é através da expressão diferencial, porém, nesse caso, a exata função biológica não é identificada. Assim, metodologias chamadas em inglês de *guilt-by-association* como a clusterização ou

correlação com genes codificadores de proteínas com função conhecida são mais eficazes em tentar prever o papel de lncRNA importantes para determinado fenótipo (SIGNAL; GLOSS; DINGER, 2016). Além disso, a integração com outros conjuntos de dados funcionais, como assinaturas de cromatina e perfis de modificação de histonas, bem como a identificação dos fatores de transcrição responsáveis pela expressão dos lncRNAs também são úteis para anotar funcionalmente lncRNAs.

Em bovinos, um catálogo de lncRNAs em múltiplos tecidos foi publicado (KOUFARIOTIS et al., 2015). Apesar disso, existe pouca sobreposição entre esses e lncRNA encontrados por outros trabalhos (WEIKARD; DEMASIUS; KUEHN, 2016). Isso, torna mais uma vez evidente o caráter tecido/célula-específico, tempo-específico e condição-específico dos lncRNAs (WEIKARD; DEMASIUS; KUEHN, 2016).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Obtenção de dados fenotípicos e amostras biológicas

As amostras e dados apresentados neste tópico foram obtidos durante o desenvolvimento do trabalho de mestrado desta autora (Proc. FAPESP 2012/14792-3, Alexandre, 2015) em experimento realizado em 2013. Foram utilizados 98 bovinos machos inteiros da raça Nelore com aproximadamente 18 meses de idade e média de 401 ± 31 kg de peso vivo, provenientes do rebanho da prefeitura do Campus da USP de Pirassununga e instalados no Confinamento Experimental do Departamento de Zootecnia, equipado para avaliar a ingestão individual de alimentos e ganho de peso. Todos os protocolos envolvendo esses animais foram aprovados pelo Comitê de Ética da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo (FZEA/USP-protocolo 14.1.636.74.1). A dieta foi fornecida na forma de ração total misturada, duas vezes ao dia, sempre as 8 e 16 horas e as sobras de alimentação foram retiradas e pesadas diariamente para cálculo da ingestão de matéria seca diário. Pesagens foram realizadas ao início, ao fim e a cada 14 dias do período experimental que teve duração de 70 dias precedidos de 21 dias de adaptação à dieta e às instalações. A eficiência alimentar (EA) foi estimada através da medida de consumo alimentar residual (CAR - KOCH et al., 1963) e utilizada para ranquear os animais. A medida de conversão alimentar (CA) foi calculada pela razão do consumo de matéria seca médio diário (CMS) pelo ganho de peso médio diário. Os animais foram testados quanto à influência do touro (pai) e da instalação (Calan gates ou baias individuais) na estimativa do CAR e esses efeitos não foram significativos. Mais informações sobre o manejo e obtenção de dados fenotípicas dos animais utilizados neste estudo, bem como sua caracterização fenotípica, podem ser encontradas na dissertação de Alexandre (2015).

Os 40 animais selecionados como extremos de EA foram abatidos no abatedouro escola da Prefeitura do Campus de Pirassununga (PUSP-P) em dois dias, com seis dias de intervalo. Nesses dias, foram coletadas amostras de fígado, pituitária, hipotálamo, adrenal e músculo esquelético (*Longissimus dorsi*) de cada animal. Essas amostras foram rapidamente congeladas em nitrogênio líquido e armazenadas a -80°C .

4.2. Extração de RNA

Para análise de RNAseq foram selecionadas amostras de 9 animais de cada extremo de eficiência alimentar (alta e baixa) através da medida de CAR. Para o hipotálamo e a pituitária, o tecido congelado em nitrogênio foi macerado com cadinho e pistilo e conservado em alíquotas a -80 °C. Em seguida, RNA foi extraído desses tecidos utilizando um kit específico para esse fim (AllPrep DNA/RNA/PRotein Mini kit, QIAGEN, Crawley, UK). Para o fígado, músculo e glândula adrenal foi feito um corte no tecido congelado e o RNA foi extraído com o mesmo kit. A qualidade e concentração das amostras de RNA foram avaliadas pela determinação da razão A260/280 em espectrofotômetro (NanoDrop 2000, ThermoScientific, EUA) e pelo valor de integridade de RNA (RNA integrity number – RIN) através de eletroforese capilar em gel no equipamento Bioanalyzer 2100 com Labchips RNA 6000 Nano de acordo com as orientações do fabricante (Agilent Technologies Ireland, Dublin, Ireland). Foram mantidas apenas amostras que apresentaram RIN acima de 8 e razão 260/280 próxima a 2.

4.3. Preparo e sequenciamento de bibliotecas de RNA

As bibliotecas de RNA foram construídas utilizando-se o kit TruSeq™ RNA Sample Prep de acordo com o guia TruSeq® RNA Sample Preparation v2 (Illumina, USA, 2012, Part # 15026495 Rev. D). Brevemente, os RNAs com cauda poliA foram isolados do total de 1µg de RNA total com *beads* de oligo-dT usando-se duas rodadas de purificação seguida de fragmentação. A síntese da primeira fita de cDNA foi realizada utilizando-se primers hexâmeros randômicos e transcriptase reversa. A segunda fita de cDNA foi então sintetizada em substituição à fita de RNA. O reparo das extremidades foi realizado pela ação de 3'-5'exonucleases que removem nucleotídeos sobressalentes na extremidade 3' e a atividade da polimerase que preenche a extremidade 5', seguido da poliadenilação da extremidade 3' para prevenir que os fragmentos se liguem uns aos outros durante a ligação dos adaptadores. Adaptadores *paired-end* foram ligados à extremidade poliadenilada dos fragmentos. As bibliotecas foram amplificadas por PCR e então sequenciadas no equipamento Illumina HiSeq 2500 utilizando-se o kit TruSeq PE Cluster e TruSeq SBS Kit (2x100pb). Fígado, pituitária e hipotálamo foram sequenciados

na mesma corrida, cada um em uma *lane* diferente. Músculo e adrenal foram sequenciados em uma segunda corrida, em diferentes *lanes*.

4.4. Controles de qualidade e alinhamento com referência

A qualidade do sequenciamento foi avaliada através do software FastQC (<http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>) e nenhum filtro adicional foi realizado. O alinhamento de cada amostra com o genoma de referência bovino UMD3.1 foi realizado utilizando-se o software STAR (DOBIN et al., 2013), de acordo com os parâmetros padrão e incluindo o arquivo de anotação. A qualidade do alinhamento e comparação entre as diferentes amostras de cada tecido foi feita no software Qualimap2 (OKONECHNIKOV; CONESA; GARCÍA-ALCALDE, 2015). Em seguida, os *reads* alinhados foram filtrados usando o software Samtools (LI et al., 2009) para remover alinhamentos secundários, duplicatas de PCR e alinhamentos com baixa qualidade (-F 1792). Para realizar a contagem de *reads* por gene foi utilizado o programa HTseq (ANDERS; PYL; HUBER, 2014). A expressão gênica foi estimada em FPKM (*Fragments Per Kilobase Per Million Fragments Mapped*).

4.5. Abordagem 1 – Expressão gênica multitecidual associada à eficiência alimentar

4.5.1. ESTIMATIVA DE EXPRESSÃO GÊNICA E NORMALIZAÇÃO

Para essa abordagem, foram considerados todas as amostras de todos os tecidos e genes com valor médio de expressão inferior a 0,2 FPKM foram descartados. A normalização da expressão gênica foi realizada usando o seguinte modelo misto (REVERTER et al., 2005):

$$Y_{ijkl} = \mu + L_i + G_j + GT_{jk} + GP_{jl} + e_{ijkl}$$

Onde o valor de log2 FPKM para a *i*-ésima biblioteca (86 níveis), *j*-ésimo gene (17, 354 níveis), *k*-ésimo tecido (5 níveis), *l*-ésimo fenótipo (2 níveis), representado por Y_{ijkl} , foi modelado como uma função do efeito fixo da biblioteca (L_i) e os efeitos aleatórios

de gene (G_j), gene por tecido (GT_{jk}) e gene pelo fenótipo CAR (GP_{jl}). O resíduo (e_{ijkl}) foi considerado independente e identicamente distribuído. As estimativas e soluções do componente de variância para o modelo foram obtidas usando o programa VCE6 (<ftp://ftp.tzv.fal.de/pub/vce6/doc/vce6-manual-3.1-A4.pdf>). Valores de expressão média normalizada para cada gene foram definidos como a combinação linear das soluções para os efeitos aleatórios.

O modelo misto usado para normalizar os dados de expressão explicou 96% da variação na expressão gênica, dos quais a maior proporção (30%) foi devido à especificidade do tecido. Por outro lado, as diferenças entre alta e baixa EA não explicaram uma porção importante da variação na expressão gênica ($2,7 \times 10^{-12}\%$). Por esse motivo, a expressão média normalizada foi utilizada apenas para identificar genes tecido-específicos e os valores brutos de FPKM foram utilizados para a expressão diferencial e análise de co-expressão.

4.5.2. SELEÇÃO DE GENES PARA CONSTRUÇÃO DE REDES

Para selecionar um conjunto de genes relevantes para a análise de redes, definimos cinco categorias com base nos seguintes critérios de inclusão:

1. Diferencialmente expressos (DE) - O valor médio da expressão de cada gene, para cada grupo (alta e baixa EA) e cada tecido foi calculado e, em seguida, a expressão do grupo de baixa EA foi subtraída da expressão no grupo de alta EA. Em seguida, os genes foram classificados de acordo com sua expressão média em todas as amostras de cada tecido e divididos em cinco porções (*bins*). Os genes foram considerados diferencialmente expressos quando a diferença entre a expressão nos grupos de alta e baixa EA foi maior que 3,1 ou menor que -3,1 desvios padrão da média em cada *bin*, correspondendo a $P < 0,001$ no teste t.
2. Genes contendo SNPs associados a EA - Genes que abrigam SNPs associados à eficiência alimentar, indicados principalmente por estudos de associação ampla (GWAS), foram identificados usando o banco de dados PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) e o banco de dados Animal QTL (www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/index). Apenas dados de bovinos foram considerados, independentemente da raça.

3. Tecido-específicos (TS) - Um gene foi considerado como tecido específico quando sua média normalizada em um determinado tecido foi maior que um desvio padrão da média de todos os genes naquele tecido E sua expressão média normalizada em todos os outros tecidos foi menor ou igual a zero.
4. Secretados - O banco de dados de secretoma humano (www.proteinatlas.org/humanproteome/secretome) foi usado para selecionar genes que codificam proteínas secretadas no plasma por qualquer um dos tecidos analisados (glândula adrenal, hipotálamo, fígado, músculo e pituitária).
5. Reguladores chave - Para identificar os principais genes reguladores a serem incluídos na rede de co-expressão, uma lista de genes foi obtida no Banco de Dados do Fator de Transcrição Animal (<http://www.bioguo.org/AnimalTFDB/>) e foi comparada a um conjunto de potenciais genes alvo em cada tecido, composto pelas categorias: TS, DE, genes contendo SNPs associados a EA e secretados. A análise foi baseada no método chamado *regulatory impact factor* (RIF, REVERTER et al., 2010), que compreende um conjunto de duas medidas projetadas para atribuir pontuações a genes reguladores consistentemente diferencialmente co-expressos com genes alvo e àqueles com a habilidade mais alterada de prever a abundância de genes alvo. A cada gene é atribuído um score e os que desviaram $\pm 1,96$ desvio padrão da média (correspondendo a $P < 0,05$ no teste T) foram considerados significativos. Genes apresentando valor médio de expressão menor que a média de todos os genes expressos não foram considerados nesta análise.

Alguns dos genes selecionados pelas categorias acima foram representados por mais de um ensemble ID. Essas duplicações foram removidas para as próximas análises. Adicionalmente, os genes com expressão média entre as amostras igual a zero também foram removidos das análises futuras.

4.5.3. ANÁLISE DE REDE DE CO-EXPRESSÃO

Para a inferência da rede de genes, os genes selecionados pelas cinco categorias descritas anteriormente foram utilizados como nódulos e conexões significativas (arestas) foram identificadas entre eles usando o algoritmo de correlação parcial e teoria da informação (PCIT) (WATSON-HAIGH; KADARMIDEEN; REVERTER, 2010), considerando todos os animais e todos os tecidos. O PCIT determina a significância da

correlação entre dois nódulos após contabilizar todos os outros nódulos na rede. O resultado do PCIT para correlações acima de 0.9 foi visualizado no Cytoscape (SHANNON et al., 2003).

4.5.4. VALIDAÇÃO DE REGULADORES ATRAVÉS DE ANÁLISE DE ENRIQUECIMENTO DE SÍTIOS DE LIGAÇÃO

Na rede de co-expressão criada, foram identificados os principais genes reguladores e seus genes alvo. Com o objetivo de investigar se esses genes alvos estavam enriquecidos para sítios de ligação dos reguladores mais conectados da rede, realizou-se uma análise chamada em inglês de *motif discovery*. Nessa análise, os primeiros vizinhos de cada gene regulador (genes com correlação direta) foram avaliados quando a presença de sítios de ligação usando duas ferramentas, o i-cistarget (HERRMANN et al., 2012) e o iRegulon, um plug-in do Cytoscape (JANKY et al., 2014). Essas ferramentas usam o genoma humano (hg19) como espécie de referência e, portanto, apenas genes ortólogos são considerados. Em seguida, com o intuito de validar a relação entre os sítios de ligação encontrados e os genes reguladores, foi realizada uma análise de enriquecimento utilizando dados de imunoprecipitação de cromatina (ChIP-seq) de fatores de transcrição específicos em linhagens de células do consórcio ENCODE, disponíveis publicamente. Finalmente, as regiões identificadas foram convertidas para coordenadas correspondentes no genoma do bovino e foi realizada a busca por regiões abertas de cromatina usando dados públicos de tecidos bovinos.

4.5.5. CONECTIVIDADE DIFERENCIAL

Para explorar genes diferencialmente conectados entre alta e baixa EA, duas redes foram criadas, uma para cada condição, usando a mesma metodologia descrita anteriormente. Em seguida, o número de conexões de cada gene em cada condição foi calculado e escalonado para que a conectividade variasse de 0 a 1, possibilitando comparar o mesmo gene nas duas redes. A conectividade no grupo de baixa EA foi subtraída da conectividade do grupo de alta EA e resultados que se desviaram $\pm 1,96$ desvio padrão da média foram consideradas significativos (equivalente a $P < 0,05$ no teste T).

4.5.6. ENRIQUECIMENTO FUNCIONAL

A análise de enriquecimento funcional foi realizada na plataforma online GOrilla (Gene Ontology enRIchment anaLysis and visuaLizAtion tool, <http://cbl-gorilla.cs.technion.ac.il/>), utilizando todos os genes que passaram no filtro de FPKM como *background*, teste hipergeométrico e correção para múltiplos testes (FDR). O banco de dados humano foi utilizado para tirar proveito do conhecimento mais abrangente sobre as funções dos genes. Os termos do GO foram considerados significativos quando $P_{adj} < 0,05$. Para os genes nas redes de co-expressão, visualizados usando o Cytoscape, o enriquecimento funcional foi realizado com o plug-in BiNGO (MAERE; HEYMANS; KUIPER, 2005) usando os mesmos genes de *background* e teste estatístico.

4.5.7. DOSAGEM DE ENDOTOXINA SÉRICA

No último dia de confinamento (dia 70), sangue foi colhido da veia jugular de todos os animais em tubos a vácuo contendo ativador de coágulo. Os tubos foram centrifugados a 4°C a 3.500 rpm durante 15 minutos para separação do soro. Alíquotas de soro foram armazenadas em freezer -80°C até o momento da análise. A dosagem de endotoxinas no soro de 10 animais extremos de cada grupo de EA (alta e baixa), avaliados pelo CAR, foi realizada através de serviço terceirizado por ensaio de LAL (Lisado de Amebócitos do Limulus) com Kit Kinetic-QCL cromogênico cinético (Lonza, 50-650U). Para tanto as amostras foram aquecidas previamente a 70°C por 15 minutos e usadas puras ou diluídas 1:1 ou 1:4 de forma a diluir as endotoxinas para atingir a faixa de detecção do kit para quantificação absoluta. Uma amostra não apresentou quantificação, sendo indicada como $< 0,01$ EU/ml e o valor de 0,01EU/ml foi atribuído a ela para o teste estatístico. Além disso, duas amostras apresentaram valores $\geq 2,5DP$ em relação à média de todas as amostras e foram retiradas da análise. Os grupos de alta e baixa EA foram testados por teste t de Student.

4.6. Abordagem 2 – O papel do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal sobre a eficiência alimentar em bovinos de corte

4.6.1. DETERMINAÇÃO DE MÓDULOS DE CO-EXPRESSÃO

Afim de avaliar o papel específico do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal no controle da EA, foi realizada análise de co-expressão gênica utilizando apenas dados desses tecidos. Uma abordagem diferente da anterior foi empregada, utilizando o pacote WGCNA (*Weighted Correlation Network Analysis*) do R (LANGFELDER; HORVATH, 2008), em que nenhum critério de seleção baseado em conhecimento prévio foi utilizado para inclusão de genes na análise e a determinação de conjunto (módulos) de genes relevantes baseou-se posteriormente na correlação entre a expressão do módulo e medidas de EA.

Nessa abordagem, foram utilizados os genes expressos nos três tecidos, excluindo genes que apresentaram mais da metade das amostras com FPKM igual a zero. Além disso, foram excluídos genes que apresentam média < 1 FPKM e DP $< 0,5$ FPKM entre as amostras, já que genes que apresentam baixas contagens são menos confiáveis e genes que variam pouco fornecem informações limitadas numa análise de co-expressão (ŁABAJ et al., 2011). Por fim, por razões computacionais e assumindo que genes altamente conectados apresentam função biológica relevante (ZHANG; HORVATH, 2005), foram selecionados os 20.000 genes mais conectados para análise de co-expressão. A medida de conectividade foi calculada pela soma das correlações entre um gene e todos os outros genes na rede, utilizando a função *softConnectivity* e um expoente de 6, escolhido utilizando-se um critério de topologia de escala livre ($R^2 > 0,8$).

Para os 20.000 genes selecionados, uma matriz de adjacência foi gerada por meio de correlação de Pearson entre todos os genes, elevada a um expoente β (limiar suave) de 8, também escolhido utilizando-se um critério de topologia de escala livre ($R^2 > 0,8$). Em seguida, para definir conjuntos de genes com base no grau de sobreposição de genes compartilhados entre vizinhos, uma medida sobreposição topológica (*topological overlap measure* - TOM) foi calculada e um valor entre 1 e 0 foi atribuído a cada par de genes. O valor 1 significa que dois genes compartilham os mesmos vizinhos e enquanto que o valor 0 significa que eles não compartilham vizinho algum. A matriz TOM foi então usada como entrada para uma clusterização hierárquica, que resulta em um dendrograma, cujos

ramos são identificados para corte em função da sua forma usando um algoritmo de corte dinâmico de árvore (LANGFELDER; ZHANG; HORVATH, 2008). Foram definidos módulos apresentando pelo menos 30 genes e, módulos com correlação entre si maior que 0,9 foram agrupados. A esses módulos foi atribuído o nome de uma cor.

Para identificar módulos biologicamente relevantes para a EA a correlação de Pearson entre o módulo *eigengene* (primeira componente principal) e as medidas de EA (CA e CAR) foi calculada. Um módulo foi escolhido para análise posterior se apresentou correlação entre módulo e característica fenotípica $> 0,4$ para CA ou CAR ($P < 0,1$). Além disso, os genes nos módulos selecionados foram utilizados para análise de enriquecimento funcional apenas se sua conectividade intra-modular no módulo foi $> 0,6$ e a conectividade intra-modular em todos os outros módulos foi $< 0,6$. A medida conectividade intra-modular ou filiação ao módulo (FM) mede o quão co-expresso um dado gene é com os outros genes dentro do módulo e pode ser usada como forma de destacar genes relevantes para o módulo. Também pode ser usada para identificar genes centrais da rede, com potencial papel regulatório sobre os demais. Esses genes também podem ser avaliados quanto à significância gênica (SG) que é calculada por teste de correlação (Pearson) entre o valor de expressão dos genes e a característica fenotípica e é uma indicação da importância biológica do gene para a eficiência alimentar.

A mesma análise também foi realizada para cada tecido individualmente. Igualmente, foram excluídos genes que apresentaram mais da metade das amostras com FPKM igual a zero e genes que apresentaram média < 1 FPKM e DP $< 0,5$ FPKM entre as amostras. Todos os demais genes foram utilizados, não havendo seleção por conectividade. Todos os genes em módulos significativamente correlacionados com as medidas de eficiência alimentar foram utilizados para a análise de enriquecimento funcional.

4.6.2. ENRIQUECIMENTO FUNCIONAL

A análise enriquecimento funcional foi realizada na plataforma online WebGestalt (ZHANG; KIROV; SNOODY, 2005) usando como background todos os genes que passaram o filtro de qualidade baseado em média e desvio padrão; teste hipergeométrico e correção para múltiplos testes (FDR). Foram considerados significativos termos e vias metabólicas com $P_{adj} < 0,05$. Para as análises individuais por tecido, os genes dos módulos

significativos foram analisados usando a plataforma online STRINGv10 que identifica relações funcionais e interações entre proteínas ajudando a dar contexto para as análises moleculares de biologia de sistemas (SZKLARCZYK et al., 2015).

4.7. Abordagem 3 – Identificação de RNAs longos não codificadores em múltiplos tecidos de bovinos Nelore e sua associação com a eficiência alimentar

4.7.1. IDENTIFICAÇÃO DE lncRNA EM DADOS DE RNAseq

Para a identificação de lncRNA a partir de dados de RNAseq de hipotálamo, pituitária, fígado, músculo e adrenal, os *reads* de cada amostra, alinhados com o genoma de referência bovino (UMD3.1) e filtrados conforme descrito no item 4.4, foram utilizados como input no software Cufflinks (GHOSH; CHAN, 2016) que gerou um arquivo de anotação para cada amostra, usando como base a anotação de referência (Ensembl Release 92). Em seguida o Cuffmerge foi utilizado para combinar as anotações de todas as amostras de todos os tecidos e a referência em uma única anotação que representa o transcriptoma dos cinco tecidos. Nessa anotação, os transcritos são classificados de acordo com sua posição genômica em relação aos genes conhecidos, de forma que foi possível extrair apenas os das classes i (transcritos de introns), j (nova isoforma), o (sobreposição genérica com éxon de gene conhecido), u (transcrito intergênico) e x (sobreposição com gene conhecido na fita oposta).

Uma vez selecionados os novos transcritos com potencial para serem lncRNA, esse arquivo de anotação juntamente com o genoma de referência bovino (UMD3.1) foi utilizado para gerar um arquivo fasta contendo a sequência dos transcritos. Essas sequências passaram por quatro filtros: 1) tamanho; 2) presença de ORF; 3) homologia com sequência conhecida; e 4) potencial de codificação. No primeiro filtro, transcritos menores de 200pb foram excluídos, já que por definição esse tamanho separa ncRNA pequenos de longos. Em seguida, a ferramenta getorf do EMBOSS (RICE; LONGDEN; BLEASBY, 2000) foi utilizada para excluir transcritos que apresentaram ORFs maiores que 300pb entre um *START* e um *STOP* códon. Esse valor foi definido baseado no fato de que a maioria das proteínas anotadas em eucariotos apresentam mais do que 100 aminoácidos (NIAZI; VALADKHAN, 2012). Em seguida, os transcritos foram testados

quando a sua similaridade com a base de dados UniProt/SwissProt (ftp://ftp.uniprot.org/pub/databases/uniprot/current_release/knowledgebase/complete/uniprot_sprot.fasta.gz) utilizando a ferramenta Blastx do BLAST+ (CAMACHO et al., 2009). Transcritos com homologia significativa com a base de dados (E valor $< 10^{-6}$) foram excluídos. Os transcritos foram por fim testados quando ao seu potencial de codificação utilizando a ferramenta online CPC2 (KANG et al., 2017), sendo que transcritos que passaram pelos quatro filtros foram considerados novos lncRNAs.

Por fim, um arquivo de anotação contendo apenas os novos lncRNAs foi gerado e comparado através do Cuffcompare (TRAPNELL et al., 2013) com um arquivo de anotação do NCBI contendo não só os genes conhecidos, mas também os preditos (*predicted*) utilizando um método de predição de genes chamado GNOMON (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/gnomon.shtml>), que se baseia em sequências completas ou parciais de proteínas de organismos modelo. Os lncRNAs identificados foram comparados com lncRNA previamente descritos em bovinos que estão presentes na base de dados NONCODE (FAFANG, S., ZHANG, L., GUO, J., NIU, Y., WU, Y., LI, H., ET AL. (2018). NONCODEV5: A COMPREHENSIVE ANNOTATION DATABASE FOR LONG NON-CODING RNAs. NUCLEIC ACIDS RES. 46, D308–D314. DOI:10.1093/NAR/GKX1107. NG et al., 2018) utilizando a ferramenta Blastn do BLAST+ (CAMACHO et al., 2009) e foram consideradas significativas homologias com E -valor $> 10^{-6}$.

4.7.2. EXPRESSÃO DIFERENCIAL E CARACTERIZAÇÃO DE lncRNAs

O *software* Cuffdiff (TRAPNELL et al., 2013) foi utilizado juntamente com um arquivo de anotação contendo apenas os novos lncRNAs para testar a expressão diferencial entre alta e baixa EA em cada tecido, considerando sua capacidade de quantificação e avaliação a nível de transcrito. Transcritos com um valor absoluto de $Q < 0,05$ foram considerados diferencialmente expressos (DE).

A fim de caracterizar os lncRNAs DE, foi realizada uma busca por homologia (Blastn) na base de dados de ncRNA NONCODE (FAFANG, S., ZHANG, L., GUO, J., NIU, Y., WU, Y., LI, H., ET AL. (2018). NONCODEV5: A COMPREHENSIVE ANNOTATION DATABASE FOR LONG NON-CODING RNAs. NUCLEIC ACIDS RES. 46, D308–D314. DOI:10.1093/NAR/GKX1107. NG et al., 2018) considerando

todas as espécies. A homologia foi considerada significativa se o transcrito apresentou mais de 100pb de identidade com um lncRNA na base e E-valor $> 10^{-6}$. Além disso, posição genômica dos lncRNAs foi utilizada para avaliar se eles se encontram em regiões de QTLs descritas no banco de dados Animal QTLdb (HU et al., 2013). A estrutura secundária de alguns lncRNA foram determinadas usando *minimum free-energy and partition function* e evitando pares de bases isolados utilizando o pacote Vienna RNA na plataforma online RNAfold WebServer (HOFACKER et al., 1989).

4.7.3. INVESTIGAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE lncRNA E miRNAs

Dentre as várias funções que os lncRNAs podem exercer, duas estão relacionadas com miRNA: os lncRNAs podem tanto ser precursores de miRNA quando atuarem como “esponjas” se ligando aos miRNA e evitando que eles realizem seu papel inibitório da expressão de mRNAs. Para testar a primeira função, utilizamos todos os miRNAs descritos para bovinos na base de dados miRBase (www.mirbase.org) e comparamos com a sequência dos lncRNA preditos utilizando a ferramenta Blastn do BLAST+ (CAMACHO et al., 2009) utilizando um E-valor mínimo de 10^{-6} . Já para testar se os lncRNA identificados poderiam ser alvos de miRNAs, foi utilizado o programa miRanda (ENRIGHT et al., 2003) que identifica sítios de ligação de miRNA em duas etapas. Primeiramente é feito um alinhamento local entre cada miRNA e cada lncRNA que gera um score baseado em complementariedade. Em seguida, alinhamentos com alto score (>160) tem sua estabilidade termodinâmica calculada utilizando rotinas de dobragem da biblioteca RNALib, que fazem parte do pacote ViennaRNA (HOFACKER et al., 1989). Finalmente, os alvos identificados com energia menor que o limiar de -20 kcal/mol são reportados. Os miRNAs com sítios de ligação nos lncRNA DE foram convertidos para identificação de humanos e testados para enriquecimento funcional utilizando a plataforma online MiEEA (BACKES et al., 2016) usando teste exato de Fisher e correção para múltiplos testes.

4.7.4. INVESTIGAÇÃO DO PAPEL REGULATÓRIOS DOS lncRNAs NA EXPRESSÃO DE mRNAs EM CIS E TRANS

Para investigar o papel regulatórios dos lncRNAs DE em *cis*, os dados de expressão de mRNA em FPKM obtidos no item 4.4 e filtrado para excluir genes com valor médio de expressão inferior a 0,2 FPKM, foram utilizados para cálculo de correlação de Spearman entre os lncRNAs e mRNAs em uma janela de 100 kb *upstream* e *downstream*. Foram consideradas relevantes correlações superiores a $|0,7|$. Adicionalmente, os genes contidos nas mesmas janelas foram utilizados para análise de enriquecimento funcional usando a plataforma online STRINGv10 (SZKLARCZYK et al., 2015).

Já para investigar o papel regulatórios dos lncRNAs DE em *trans* os lncRNA foram transformados na sua fita complementar no sentido reverso e foram comparados com a base de transcritos de bovinos disponível no banco de dados do NCBI (https://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/003/055/GCF_000003055.6_Bos_taurus_UMD_3.1.1/GCF_000003055.6_Bos_taurus_UMD_3.1.1_rna.fna.gz) usando a ferramenta Blastn do BLAST+ (CAMACHO et al., 2009), a fim de identificar mRNAs alvos (E-valor $> 10^{-6}$).

5. RESULTADOS

5.1. Abordagem 1 - Expressão gênica multitecidual associada à eficiência alimentar

5.1.1. CARACTERIZAÇÃO FENOTÍPICA DOS ANIMAIS

Os grupos de alta e baixa EA, definidos após o confinamento dos 98 bovinos Nelore e avaliação do CAR, foram comparados com relação a diversas características em publicações anteriores (ALEXANDRE et al., 2015; MOTA et al., 2017): Os grupos não diferem quanto ao peso inicial, peso final, ganho de peso, área de olho de lombo e rendimento de carcaça, porém, os animais de baixa EA apresentam maior CMS e maior CA, maior deposição de gordura subcutânea e maior peso de gordura visceral, níveis séricos mais elevados de colesterol, GGT e leptina, maior expressão de leptina no músculo esquelético e perfil transcriptômico hepático associado à resposta inflamatória e metabolismo de gordura, além de maior proporção de espaços-porta com infiltrado inflamatório.

Para o presente trabalho, foram utilizados 9 animais de cada extremo de eficiência alimentar, que apresentam pequenas alterações de indivíduos extremos com relação as análises anteriores – diferença relacionada à disponibilidade de amostra biológica. Dessa forma, a Tabela 1 confirma a caracterização fenotípica dos grupos.

Tabela 1 - Caracterização fenotípica dos animais de alta e baixa eficiência alimentar utilizados no experimento.

	Alta EA (n=9)		Baixa EA (n=9)		P valor
	Média	DP	Média	DP	
Idade	582,10	11,77	561,70	9,95	0,20
PVI (Kg)	413,33	45,61	406,44	17,66	0,68
PVF (Kg)	542,44	63,16	530,67	23,37	0,61
CMS (Kg/d)	9,60	1,59	12,23	0,90	8,00x10 ⁻⁰⁴ *
GMD (Kg/d)	1,88	0,55	1,76	0,27	0,57
CA	5,35	1,00	7,06	0,94	1,70x10 ⁻⁰³ *
CAR (Kg/d)	-1,44	0,29	1,57	0,46	2,09x10 ⁻¹⁰ *
GV (kg)	8,44	0,61	11,52	0,87	1,07x10 ⁻⁰² *

EA – eficiência alimentar; PVI – peso vivo inicial; PVF – peso vivo final; CMS – consumo médio diário de matéria seca; GMD – ganho de peso médio diário; CA – conversão alimentar; CAR – consumo alimentar residual; GV – gordura visceral (pélvica + renal).

*P<0,05 – teste T de Student

5.1.2. EXPRESSÃO DIFERENCIAL

Para essa abordagem, foram analisadas 86 amostras no total, sendo 18 amostras de fígado, hipotálamo e pituitária; 17 de músculo e 15 de adrenal, produzindo 13 milhões de *reads* por amostra em média (Tabela 2). A expressão gênica foi estimada para 24.616 genes presentes no genoma de referência (UMD 3.1) e após o controle de qualidade, 17.354 genes foram identificados como sendo expressos em pelo menos um dos cinco tecidos analisados.

A análise de expressão diferencial entre animais de alta e baixa EA resultou em 471 genes DE entre os tecidos ($P < 0,001$, Figura 5), sendo 111 na adrenal, 125 no hipotálamo, 91 no fígado, 104 no músculo e 98 na pituitária (Tabela Suplementar 1). Embora nenhum enriquecimento funcional significativo tenha sido encontrado para os 281 genes mais expressos na alta EA, os 248 genes mais expressos na baixa EA apresentaram enriquecimento significativo para termos como resposta a hormônios ($P_{aj} = 5,43 \times 10^{-6}$), regulação dos níveis hormonais ($P_{aj} = 3,48 \times 10^{-6}$), comunicação celular ($P_{aj} = 3,18 \times 10^{-4}$), regulação da atividade de receptor celular ($P_{adj} = 3,20 \times 10^{-4}$), processo metabólico hormonal ($P_{aj} = 5,86 \times 10^{-4}$), resposta a corticosteróide ($P_{aj} = 6,28 \times 10^{-4}$), regulação de secreção ($P_{aj} = 7,2 \times 10^{-4}$), resposta a lipopolissacarídeo ($P_{aj} = 7,9 \times 10^{-4}$) e regulação de proliferação celular ($P_{aj} = 1,86 \times 10^{-3}$).

Tabela 2 - Dados relativos ao mapeamento de *reads* com o genoma de referência bovino (UMD3.1) por amostra.

	<i>Reads</i> iniciais	<i>Reads</i> mapeados unicamente	% <i>Reads</i> mapeados unicamente	<i>Reads</i> mapeados a múltiplos loci	% <i>Reads</i> mapeados a múltiplos loci	% <i>Reads</i> não mapeados
R08ADR	17311712	15586139	90,03%	776935	4,49%	4,57%
R19ADR	15484176	14117844	91,18%	726790	4,69%	2,98%
R20ADR	14657646	13179304	89,91%	575199	3,92%	5,52%
R31ADR	15679237	13991555	89,24%	730397	4,66%	5,17%
R33ADR	14053710	12710211	90,44%	560450	3,99%	4,70%
R34ADR	14312597	13030561	91,04%	526484	3,68%	4,60%
R36ADR	14389095	12614771	87,67%	649766	4,52%	6,62%
R52ADR	15054920	13489178	89,60%	646437	4,29%	5,20%
R54ADR	13150194	11684224	88,85%	591301	4,50%	5,54%
R57ADR	13437974	11909581	88,63%	655886	4,88%	5,23%
R77ADR	14748191	13057917	88,54%	808816	5,48%	4,62%
R78ADR	11984837	10838506	90,44%	505453	4,22%	4,48%
R84ADR	13157352	11776054	89,50%	595484	4,53%	5,06%
R95ADR	12319556	10911616	88,57%	553729	4,49%	5,80%
R99ADR	12256301	11059466	90,23%	429379	3,50%	5,54%
R08LIV	16644352	12758767	76,66%	1586882	9,53%	8,23%
R19LIV	13464177	6528762	48,49%	2137101	15,87%	26,42%
R20LIV	15003365	4770874	31,80%	4202572	28,01%	20,82%
R21LIV	13264623	11929943	89,94%	561538	4,23%	4,96%
R31LIV	13979304	9218803	65,95%	1822344	13,04%	14,16%
R33LIV	12295848	4754769	38,67%	2566076	20,87%	27,95%
R34LIV	12793306	6579281	51,43%	2227446	17,41%	21,11%
R36LIV	12975925	11399184	87,85%	675473	5,21%	5,31%
R50LIV	12130923	10735178	88,49%	614660	5,07%	4,69%
R52LIV	14879963	3800256	25,54%	2828636	19,01%	42,99%
R54LIV	13473232	11384100	84,49%	919420	6,82%	5,62%
R57LIV	12510081	10887400	87,03%	664990	5,32%	5,76%
R58LIV	13161184	5562898	42,27%	2210931	16,80%	31,00%
R77LIV	12556002	10951016	87,22%	642664	5,12%	6,04%
R78LIV	12813151	7009237	54,70%	1831523	14,29%	23,03%
R84LIV	12892306	5875167	45,57%	2242869	17,40%	26,33%
R95LIV	12543809	7339635	58,51%	2097051	16,72%	15,13%
R99LIV	12609866	5962274	47,28%	1448706	11,49%	34,21%
R08MUS	15019248	14116482	93,99%	332740	2,22%	3,54%
R19MUS	12288101	11430883	93,02%	265753	2,16%	4,55%
R20MUS	12756385	11829913	92,74%	243059	1,91%	5,25%
R21MUS	14357638	13276713	92,47%	286087	1,99%	5,44%
R33MUS	12963449	11942468	92,12%	269508	2,08%	5,59%
R34MUS	12445124	11678594	93,84%	238116	1,91%	4,10%
R36MUS	11400396	10485333	91,97%	216732	1,90%	5,98%
R50MUS	13555912	12561142	92,66%	256211	1,89%	5,30%
R52MUS	13072121	12082510	92,43%	294044	2,25%	5,13%
R54MUS	12574759	11659308	92,72%	250371	1,99%	5,12%
R57MUS	11801962	10924216	92,56%	225982	1,91%	5,32%
R58MUS	12562287	11687683	93,04%	240592	1,92%	4,88%
R77MUS	14921977	13893210	93,11%	289918	1,94%	4,80%
R78MUS	14189133	13136846	92,58%	312377	2,20%	5,06%
R84MUS	13940639	12877578	92,37%	286043	2,05%	5,40%
R95MUS	13831924	12844993	92,86%	244046	1,76%	5,22%
R99MUS	12808965	12043672	94,03%	269089	2,10%	3,76%

Tabela 2 - Dados relativos ao mapeamento de *reads* com o genoma de referência bovino (UMD3.1) por amostra (continuação).

	<i>Reads</i> iniciais	<i>Reads</i> mapeados unicamente	% <i>Reads</i> mapeados unicamente	<i>Reads</i> mapeados a múltiplos loci	% <i>Reads</i> mapeados a múltiplos loci	% <i>Reads</i> não mapeados
R08HYP	13120331	11914705	90,81%	425570	3,24%	5,09%
R19HYP	12065796	10993080	91,11%	359479	2,98%	5,22%
R20HYP	12229646	11140727	91,10%	363576	2,97%	5,16%
R21HYP	11893346	10777742	90,62%	351426	2,95%	5,71%
R31HYP	11960881	10933178	91,41%	365918	3,06%	4,68%
R33HYP	12636092	11608147	91,87%	361462	2,86%	4,62%
R34HYP	12003708	10956079	91,27%	347913	2,90%	5,04%
R36HYP	12254537	11223111	91,58%	390742	3,19%	4,32%
R50HYP	12250215	11219563	91,59%	394271	3,22%	4,31%
R52HYP	20032830	18232647	91,01%	716024	3,57%	4,43%
R54HYP	14109017	12986421	92,04%	393962	2,79%	4,52%
R57HYP	14436331	13303170	92,15%	386658	2,68%	4,52%
R58HYP	12955343	11899233	91,85%	386847	2,99%	4,43%
R77HYP	12324325	11069507	89,82%	426089	3,46%	5,73%
R78HYP	13706040	12595121	91,89%	346096	2,53%	5,12%
R84HYP	14842284	13721771	92,45%	415513	2,80%	4,14%
R95HYP	13471502	12503963	92,82%	366132	2,72%	3,85%
R99HYP	13274686	12062463	90,87%	528359	3,98%	3,84%
R08PIT	12935228	11666185	90,19%	472050	3,65%	4,99%
R19PIT	9811220	8825479	89,95%	361946	3,69%	5,12%
R20PIT	12715681	11458545	90,11%	460337	3,62%	4,89%
R21PIT	12309706	11226415	91,20%	418667	3,40%	4,49%
R31PIT	13418457	12142470	90,49%	452634	3,37%	5,02%
R33PIT	12883165	11521320	89,43%	493580	3,83%	5,21%
R34PIT	12940954	11679032	90,25%	463072	3,58%	4,81%
R36PIT	12622175	11379352	90,15%	430086	3,41%	5,29%
R50PIT	12935237	11771429	91,00%	402353	3,11%	4,98%
R52PIT	17199240	15699417	91,28%	539539	3,14%	4,77%
R54PIT	12518961	11279074	90,10%	424703	3,39%	5,52%
R57PIT	12497754	11183636	89,49%	485927	3,89%	5,21%
R58PIT	12375062	11169674	90,26%	427837	3,46%	5,07%
R77PIT	11507839	10343363	89,88%	378295	3,29%	5,76%
R78PIT	11937283	10875448	91,10%	353817	2,96%	5,16%
R84PIT	11166126	10092669	90,39%	373385	3,34%	5,20%
R95PIT	11637843	10615593	91,22%	347245	2,98%	5,06%
R99PIT	11815715	10803927	91,44%	367121	3,11%	4,55%

Figura 5 - Gráficos de dispersão mostrando genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (EA) da glândula adrenal, hipotálamo, fígado, músculo e pituitária (pituitária).

Os pontos representam a expressão média para um gene no grupo de alta EA subtraído da expressão média do mesmo gene no grupo de baixa EA (M) pelo valor médio de expressão em ambos os grupos (A). Pontos rosa representam genes significativos ($P < 0,001$). Fonte: própria autoria.

5.1.3. PRINCIPAIS GENES RELACIONADOS À EFICIÊNCIA ALIMENTAR

A arquitetura genética por trás de características complexas envolve uma grande variedade de genes com padrão de expressão coordenada, o que pode ser representado por redes de co-expressão como um modelo para estudar suas relações e identificar genes reguladores centrais (SWAMI, 2009). Portanto, é importante selecionar genes relevantes de acordo com o fenótipo de interesse. Nesse estudo, definimos cinco categorias de genes para inclusão na análise de co-expressão: 1 - genes diferencialmente expressos (DE), 2 – genes contendo SNPs previamente associados a EA, 3 - genes tecido-específicos (TS) considerando nossos cinco tecidos (ver métodos), 4 - genes que codificam proteínas secretadas no plasma por qualquer um dos cinco tecidos analisados (secretados) e 5 – reguladores centrais.

Como relatado anteriormente, identificamos 471 genes DE entre animais com alta e baixa EA (Figura 6A). Adicionalmente, 267 genes foram selecionados por conter SNPs previamente associados com a EA, já que não somente diferenças nos níveis de expressão podem influenciar o fenótipo, mas também polimorfismo na sequência do DNA, que podem alterar o comportamento da proteína traduzida. Além disso, 396 genes foram selecionados por serem tecido-específicos; 22 na adrenal, 32 no hipotálamo, 215 no fígado, 218 no músculo e 9 na pituitária. Um total de 244 genes codificadores de proteínas secretadas no plasma foram selecionados devido ao seu potencial como potenciais biomarcadores de EA. Destes 244 genes, 135 tiveram maior expressão no fígado e foram enriquecidos para termos do GO tais como ativação da cascata do complemento ($P_{aj} = 1,82 \times 10^{-19}$), regulação da resposta inflamatória aguda ($P_{aj} = 1,89 \times 10^{-14}$), resposta imune inata ($P_{aj} = 9,71 \times 10^{-12}$), regulação negativa da atividade de endopeptidase ($P_{aj} = 2,35 \times 10^{-10}$), degranulação de plaquetas ($P_{aj} = 1,08 \times 10^{-10}$), regulação da coagulação ($P_{aj} = 3,39 \times 10^{-9}$), homeostase dos triglicerídeos ($P_{aj} = 1,23 \times 10^{-6}$), efluxo de colesterol ($P_{aj} = 1,03 \times 10^{-5}$). Finalmente, dos 1570 potenciais reguladores disponíveis na base de dados de fatores de transcrição, 78 foram identificados como principais reguladores dos genes selecionados por todas as outras categorias, ou seja, 78 genes apresentaram nível de expressão coordenada com muitos dos genes na rede, refletindo seu papel regulatório central nos tecidos.

Considerando todos os critérios de inclusão, 1.317 genes foram selecionados para inclusão na análise de redes de co-expressão (Figura 6B, Tabela Suplementar 2), alguns deles selecionados por mais de uma categoria (Figura 6C). Com relação aos genes DE, seis deles também foram relatados anteriormente como abrigando SNPs associados com o fenótipo (LUZP2, MAOB, SFRS5, SLC24A2, SOCS3 e WIF1) e 13 deles foram os principais reguladores (HOPX, PITX1, CRYM, PLCD1, ND6, cytb, ND1, MT-ND4L, ND5, ATP8, ND4, ENSBTAG00000046711 e ENSBTAG00000048135). Vários dos genes que são ambos DE e reguladores estão envolvidos na cadeia respiratória (ND6, CytB, ND1, MT-ND4L, ND5, ATP8 e ND4) e foram mais expressos no grupo de alta EA.

Considerando genes que são tanto DE quanto secretados, 18 foram identificados (NOV, SPP1, CTGF, OXT, PTX3, VGF, CCL21, COL1A2, PGF, SOD3, SERPINA1, PRL, PON1, SST, JCHAINA, PCOLCE, IGFBP6 e SCG2). Além disso, quatro genes foram DE, secretados e tecido-específicos, dois no fígado (CXCL3 e IGFBP1) e dois na pituitária (NPY e CYP17A1). Os genes RARRES2 e PENK foram DE, secretados e reportados pela literatura como contendo SNP associado com EA (BOLORMAA et al., 2011, AnimalQTLdb). Outros genes dignos de destaque, devido ao seu conhecido papel em processos metabólicos, são AMH (hormônio anti-mulleriano), TSHB (hormônio estimulante da tireoide, subunidade beta), FGF21 (fator de crescimento de fibroblastos 21) e folistatina, mais expressos significativamente no grupo de alta EA; e PMCH (hormônio concentrador de pró-melanina), ADM (adrenomedulina) e FSHB (hormônio folículo estimulante, subunidade beta), mais expressos significativamente no grupo de baixa EA.

Figura 6 - Genes selecionados para construção de redes de co-expressão.

A) *Heatmap* da expressão média normalizada dos 471 genes diferencialmente expressos entre animais de alta eficiência alimentar (HFE) e animais de baixa eficiência alimentar (LFE) na glândula adrenal (ADR), hipotálamo (HYP), fígado (LIV), músculo (MUS) e pituitária (PIT). Genes (linhas) e amostras (colunas) foram agrupados por clusterização hierárquica baseada em distâncias euclidianas. B) *Heatmap* da expressão média normalizada de todos os 1.317 genes selecionados para a construção da rede. Genes (colunas) e amostras (linhas) foram agrupados por clusterização hierárquica baseada em distâncias euclidianas. C) Diagrama de Venn de 1.317 genes selecionados para construção da rede. Os critérios de inclusão para seleção de genes foram divididos em cinco categorias: genes diferencialmente expressos (DE), genes tecido-específicos (TS), genes que contém SNPs relatados pela literatura como associados à eficiência alimentar em bovinos de corte (SNP), genes codificadores de proteínas secretadas no plasma por pelo menos um dos tecidos (SEC) e reguladores chave (REG). Os números entre parênteses indicam o número total de genes em cada categoria. Fonte: própria autoria.

5.1.4. REDE DE CO-EXPRESSÃO E PROCESSOS BIOLÓGICOS RELACIONADOS À EFICIÊNCIA ALIMENTAR

A rede de co-expressão (Figura 7) foi composta por 1.317 genes e 91.932 conexões, com uma média de 70 conexões por gene. A maior parte das ligações (51%) envolveram um gene DE e 23% delas foram dois genes DE. Conexões envolvendo genes TS representaram 49% das conexões, com 119 conexões por gene em média, o que significa mais do que a média geral da rede e reflete a estreita relação entre os genes envolvidos nas funções específicas dos tecidos. Os reguladores chave foram a categoria

menos representada na rede (apenas 78 genes) mas estiveram envolvidos em 11% das ligações na rede, com o valor mais elevado de ligações médias por gene, 131, o que está de acordo com a sua função regulatória. No que diz respeito as ligações dentro dos tecidos, quando todos os genes foram classificados na rede pelo número de ligações e observou-se os top 50 genes, 29 foram mais expressos no fígado, 15 no músculo e 3, 2 e 1 na pituitária, adrenal e hipotálamo, respectivamente. Este resultado indica um padrão de expressão muito bem coordenado no fígado e no músculo, que pode ser um reflexo do maior número de genes TS nesses tecidos e da maior presença de genes reguladores centrais que coordenam a expressão de muitos outros genes.

Figura 7 - Rede de co-expressão de genes construída utilizando 1317 genes.

Nódulos com formato de diamante correspondem a genes codificadores de proteínas secretadas no plasma e triângulos correspondem a reguladores chave; todos os outros genes são representados por elipses. Nódulos com bordas pretas são diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar. As cores são relativas ao tecido de máxima expressão: azul representa fígado, vermelho representa músculo, amarelo representa pituitária, verde representa hipotálamo e laranja representa adrenal. O tamanho dos nódulos é relativo aos valores de expressão média normalizados em todas as amostras. Apenas correlações maiores que $|0,9|$ e seus respectivos genes estão mostradas na figura. Fonte: própria autoria.

Na rede (Figura 7), os genes agrupam-se por tecido, o que se deve principalmente aos genes TS. Como mencionado anteriormente, a maioria dos genes codificadores de proteínas secretadas no plasma foram localizados no fígado. A maioria dos reguladores chave foram localizados periféricamente em relação aos agrupamentos de genes, o que poderia estar refletindo a natureza regulatória desses genes independente do tecido. Apesar disso, alguns reguladores chamam a atenção por causa de seu alto número de conexões.

Os cinco reguladores mais conectados foram EPC1, NR2F6, MED21, ENSBTAG00000031687 e CTBP1, variando de 317 a 284 conexões (Figura 8). Eles eram todos primeiros vizinhos uns dos outros e estavam ligados principalmente a genes com maior expressão no fígado, essencialmente enriquecido para resposta inflamatória aguda ($P_{aj} = 4,5 \times 10^{-13}$).

Figura 8 - Cinco principais genes reguladores da rede de co-expressão gênica (EPC1, NR2F6, MED21, ENSBTAG00000031687 e CTBP1) e seus primeiros vizinhos.

Nódulos com formato de diamante correspondem a genes codificadores de proteínas secretadas no plasma e triângulos correspondem a reguladores chave; todos os outros genes são representados por elipses. Nódulos com bordas pretas são diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar. As cores são relativas ao tecido de máxima expressão: azul representa fígado, vermelho representa músculo, amarelo representa pituitária, verde representa hipófise e laranja representa adrenal. O tamanho dos nódulos é relativo aos valores de expressão média normalizados em todas as amostras. Apenas correlações maiores que $|0,9|$ e seus respectivos genes estão mostradas na figura. Fonte: própria autoria.

O próximo regulador mais conectado foi o TGFB1 com 217 conexões (Figura 9). Ele estava ligado, principalmente, a genes mais expressos no músculo que enriqueceram principalmente para o desenvolvimento de tecido muscular ($P_{aj} = 6,87 \times 10^{-5}$) e contração de músculo estriado ($P_{aj} = 1,39 \times 10^{-5}$).

Além de indicar os principais genes reguladores, a abordagem de rede pode ser útil para acessar o papel de genes específicos. Por exemplo, o gene FGF21, um hormônio menos expresso no fígado de animais de baixa EA, está diretamente ligado a genes enriquecidos para remodelação de partículas de lipoproteínas plasmáticas, regulação da oxidação de lipoproteínas e fluxo de colesterol ($P_{aj} = 5.64E^{-3}$, Figura 10). De fato, de acordo com a literatura, esse gene está associado à diminuição do peso corporal, dos triglicérides sanguíneos e do colesterol LDL (CHEUNG; DENG, 2014).

Figura 10 - Gene FGF21 e seus primeiros vizinhos na rede.

Nódulos com formato de diamante correspondem a genes codificadores de proteínas secretadas no plasma e triângulos correspondem a reguladores chave; todos os outros genes são representados por elipses. Nódulos com bordas pretas são diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar. As cores são relativas ao tecido de máxima expressão: azul representa fígado, vermelho representa músculo, amarelo representa pituitária, verde representa hipófise e laranja representa adrenal. O tamanho dos nódulos é relativo aos valores de expressão média normalizados em todas as amostras. Apenas correlações maiores que $|0,9|$ e seus respectivos genes estão mostradas na figura. Fonte: própria autoria.

5.1.5. NR2F6 COMO REGULADOR CHAVE DAS MUDANÇAS TRANSCRICIONAIS NO FÍGADO

Por meio da teoria da lei do poder (*power-law theory*), as redes de co-expressão apresentam muitos nódulos com poucas conexões e poucos nódulos centrais com muitas conexões (DE LA FUENTE, 2010), sendo os últimos indicados como genes reguladores centrais responsáveis pelas alterações transcricionais entre os fenótipos divergentes analisados (alta e baixa EA). Nesse estudo, indicamos reguladores centrais bem como seus genes alvos, isto é, seus primeiros vizinhos na rede. Esses genes são uma mistura de alvos diretos e indiretos. A fim de validar o papel regulador dos genes mais conectados da rede e identificar seus alvos diretos, realizamos uma busca por sítios de ligação

(chamada em inglês de *motif discovery*) nos genes alvo. É válido ressaltar que a busca por sítios de ligação deve confirmar a presença de sítios de ligação dos fatores de transcrição (FT) em questão nas regiões reguladoras dos genes co-expressos. Dos cinco principais reguladores mais conectados na análise de co-expressão, apenas o NR2F6 tem a capacidade de se ligar ao DNA. Em contraste, os outros quatro reguladores atuam principalmente como co-fatores através de interações proteína-proteína. O CTBP1 é um corepressor com função durante a proliferação celular; o MED21 é um coativador que faz parte do complexo mediador e regula quase todos os genes dependentes de RNA polimerase II; e o EPC1 atua como modificador de histonas estando associado a apoptose, reparo de DNA e silenciamento gênico (STELZER et al., 2016).

A análise de 313 genes co-expressos com NR2F6 indicou sítios de ligação de HNF4-NR2F (transfac_pro-M01031) como o segundo motivo mais enriquecido de 9732 PWMs (*position weight matrix*) com uma pontuação normalizada de enriquecimento (NES) de 7,99 (Figura 11B). Mais do que isso, um total de 19 sítios de ligação associados a HNF4-NR2F2 foram enriquecidos no conjunto de dados, associando HNF4-NR2F2 a 168 genes-alvo diretos (Figura 11C). Devido à redundância do sítio de ligação ou à alta similaridade entre diversos FT, esses sítios podem ser associados a múltiplos FT desde o HNF4 até vários fatores nucleares, como o NR2F6 (score de similaridade FDR 1.41×10^{-5}). Nossa análise de co-expressão indica que o NR2F6 é um FT central, uma vez que foi o FT com o maior número de ligações na rede de co-expressão (Figura 11C) e nem o HNF4 ou o NR2F2 foram priorizados por qualquer categoria de seleção para inclusão na rede, apesar de estarem presentes na matriz de expressão.

Figura 11 - Mapeamento de alvos diretos do gene NR2F6.

A) *Heatmap* dos 313 genes co-expressos com o NR2F6 em todos os tecidos; B) Resultados da busca por sítios de ligação enriquecidos nos genes mostrados em (A); C) Predição do genes alvos do NR2F6. Nódulos com contorno vermelho indicam genes conhecidos por serem alvo do NR2F6 em hepatócitos humanos; D) Exemplo de sítio de ligação do NR2F6 previsto para o gene SERPINA1. O sítio de ligação previsto se sobrepõe a dados de ChIPseq para sítios de ligação de NR2F2/RN2F6 em cultivos de células HepG2 e tecido hepático da base de dados do ENCODE, assim como a região de cromatina com marcas de histonas relacionadas a regiões regulatórias ativas (H3K27ac e H3K4me3) em tecido primário de humanos do RoadMap Epigenetics; E) Previsão de sítio de ligação do NR2F6 em coordenadas de bovinos (bosTau6) e sua sobreposição com região de cromatina com marcas de histonas relacionadas a regiões regulatórias ativas (H3K4me3) no fígado de bovinos (VILLAR et al., 2015). Fonte: própria autoria.

Cada um dos possíveis alvos diretos do NR2F6 contém um ou mais sítios de ligação com alta afinidade para NR2F6 ou FT com motivos altamente similares. Para validar a ligação dessas regiões genômicas com o NR2F6, realizamos uma análise de enriquecimento dessas regiões utilizando dados públicos de análise de precipitação de cromatina (ChIP-seq) para FT específicos em linhagens de células hepáticas humanas do consórcio ENCODE (1394 sítios de ligação de fatores de transcrição). Esta análise, confirmou a ligação de TF com sítios de ligação semelhante ao NR2F6 em células HepG2, sendo HNF4A (NES = 8,57), HNF4G (NES = 7,83), RXRA (NES = 6,85) e NR2F2 (NES = 4,45) como o mais enriquecido. Dados de ChIPseq para NR2F6 em células HepG2 (SAVIC et al., 2015) também confirmam enriquecimento para os sítios de ligação de NR2F6 preditos em nosso experimento (Figura 11D).

Em seguida, para validar que os sítios de ligação previstos para o NR2F6 são funcionais no fígado, realizamos uma análise de enriquecimento funcional de regiões abertas de cromatina (655 registros) e modificações de histonas (2450 registros) usando registros de humanos. Esta análise resultou em FAIREseq (*Formaldehyde-Assisted Isolation of Regulatory Elements Sequencing*) em linhagens de células HepG2 e ChIPseq de H3K9ac e H3K4me3 em fígado adulto (E066 Roadmap Epigenomics Track) como registros mais enriquecidos, indicando que não apenas os genes alvo apresentam sítio de ligação para o gene NR2F6 mas também que essas regiões regulatórias são funcionais em hepatócitos humano (Figura 11D).

Em relação ao genoma bovino, um recente estudo de regiões abertas de cromatina (VILLAR et al., 2015) mapeou as regiões de promotores e *enhancers* em fígado utilizando H3K4me3 e H3K27ac ChIP-seq resultando em 13.796 promotores e 45.786 *enhancers*. Utilizando esses dados, foi realizada uma análise de enriquecimento funcional dos sítios de ligação do NR2F6 previstos convertidos em coordenadas do genoma bovino (n = 779) resultando em 446 regiões identificadas como funcionais. Este número é significativamente maior em comparação a 43 regiões encontradas utilizando sítios de ligação aleatórios (teste de permutações 1000x) (Figura 11E).

Finalmente, além de sítios de ligação para NR2F6, os sítios mais enriquecidos foram para o gene HNF1A, em particular o *motif* swissregulon-HNF1A.p2 com um NES = 10.17 e 20 motivos enriquecidos. Um total de 170 genes alvos foram associados ao HNF1A (Figura 11B). O HNF1 é sabidamente um regulador importante da expressão gênica do fígado (TRONCHE; YANIV, 1992), o que justifica seu achado.

5.1.6. REGULAÇÃO DO TGFB NO MÚSCULO ATRAVÉS DA INTERAÇÃO COM SMAD3/MYOD1

A análise dos 217 genes co-expressos com TGFB1 (Figura 12A) mostrou que a maioria dos genes alvos foram enriquecidos para os principais reguladores da diferenciação muscular, como MEF2 (NES = 10,42) um fator de transcrição com 148 genes alvos diretos, e MYOD1 (NES = 8,12), um fator de transcrição com 135 genes alvo diretos (Figura 12B). Para avaliar a precisão dos nossos genes alvo previstos para o MYOD1 avaliou-se quantas dessas relações já tinham sido experimentalmente relatadas. Baseado em dados de ChIPseq para MYOD1 em miotubos de camundongos, 86 genes já tinham sido previamente associados com o MYOD1 resultando em uma taxa de sucesso de 63% (teste hipergeométrico $P=1.72 \times 10^{-22}$).

O SMAD3, molécula efetora da sinalização do TGFB1 é conhecido por recrutar o MYOD1 para promover mudanças na transcrição durante a diferenciação muscular (MULLEN et al., 2011). Assim, avaliamos se os genes alvos preditos para o MYOD1 foram enriquecidos para genes alvo conhecidos do SMAD3 resultando em 21 dos 135 alvos do MYOD1, também sendo alvos do SMAD3 em dados de ChIPseq de miotubos (MULLEN et al., 2011). Verificou-se, portanto, uma associação estatisticamente significativa entre genes alvo do MYOD1 e os do SMAD3 em miotubos (teste hipergeométrico, $P=1,98 \times 10^{-6}$) (Figura 12C). Em contraste, não houve associação significativa entre os genes previstos como alvos diretos do MYOD1 e genes alvo do SMAD3 em outras linhagens celulares, tais como pro-B e células tronco embrionárias (teste hipergeométrico, $P=0,056$ e $P=0,076$, respectivamente) (MULLEN et al., 2011). Isso está de acordo com o efeito da sinalização do TGFB impulsionada pela ligação tecido-específica do SMAD3 (LIU; BLACK; DERYNCK, 2001). Nossa análise previu 621 potenciais sítios de ligação do MYOD1, dos quais 114 (18%) e 153 (24,5%) estavam presentes em dados de ChIPseq para MYOD1 em miotubos C2C12 (MULLEN et al., 2011) e em miotubos primários (CAO et al., 2009), respectivamente.

Figura 12 - Mapeamento da via de sinalização do TGFB1 através da ligação do SMAD3/MYOD ao DNA.

A) *Heatmap* dos 217 genes co-expressos com TGFB1; B) Resultados da busca por sítios de ligação enriquecidos nos genes mostrados em (A); C) Genes previstos como alvo do MYOD. Nódulos com contorno vermelho indicam alvos do MYOD em miotubos murinos (MULLEN *et al.*, 2011) e nódulos com preenchimento azul indicam genes alvo do SMAD3, molécula efetora da sinalização do TGFB1, em miotubos murinos (MULLEN *et al.*, 2011); E) Sítio de ligação previsto em coordenadas de bovinos (*bosTau6*) e sua sobreposição com região de cromatina com marcas de histonas relacionadas a regiões regulatórias ativas (H3K4me3) em tecido muscular de bovinos (CAO *et al.*, 2009). Fonte: própria autoria.

Finalmente, avaliamos se as regiões de ligação do MYOD1 previstas eram regiões reguladoras ativas em células musculares de diferentes espécies, sendo elas humana, murina e bovina. Para tanto, realizamos uma análise de enriquecimento em 2113 registros de regiões abertas de cromatina do ENCODE, o que resultou no enriquecimento de nossas regiões preditas de ligação do MYOD1 em regiões de H3K27ac (NES = 15,98) e H3K9ac (NES) = 8,78 no músculo esquelético (Figura 12D). Ambas as marcas na cromatina estão associadas à transcrição ativa, H3K27ac relacionadas com sítios de *enhancers* ativos e H3K9ac relacionada com sítios de transcrição ativa (SHIN et al., 2012), validando assim que a maioria dos nossos sítios de ligação previstos estão ativos no músculo esquelético. Em bovinos, avaliamos a sobreposição de sítios de ligação previstos para o MYOD1 com regiões de H3K4me3 (CAO et al., 2009). Isso resultou na sobreposição de 275 das 653 regiões (42%) enquanto que apenas 11 regiões se sobrepõem aleatoriamente (teste de 1000 permutações) (Figura 12E).

5.1.7. CO-EXPRESSÃO DIFERENCIAL

Embora a rede geral de co-expressão nos dê importantes informações sobre genes regulatórios e seu comportamento, ao criar redes específicas para alta e baixa EA e comparar a conectividade dos genes em cada uma delas, podemos identificar genes que mudam seu comportamento dependendo da situação, passando de altamente conectado para pouco conectado e vice-versa. Foram identificados 87 genes diferencialmente conectados entre alta e baixa EA ($P < 0,05$): 63 expressos principalmente no fígado, 19 no músculo e 3, 1 e 1 no hipotálamo, adrenal e pituitária, respectivamente. Esses genes foram enriquecidos para termos como regulação da coagulação sanguínea ($P_{aj} = 3,14 \times 10^{-10}$), fibrinólise ($P_{aj} = 7,71 \times 10^{-7}$), degranulação de plaquetas ($P_{aj} = 7,49 \times 10^{-6}$), resposta inflamatória aguda ($P_{aj} = 2,18 \times 10^{-4}$), regulação da atividade de peptidase ($P_{aj} = 6,16 \times 10^{-4}$), resposta humoral antimicrobiana ($P_{aj} = 2,49 \times 10^{-3}$) e indução de aglutinação bacteriana ($P_{aj} = 3,58 \times 10^{-2}$). É importante destacar que 20 dos genes diferencialmente conectados também foram diferencialmente expressos (Tabela 3), e três deles, SST, JCHAIN e IGFBP1, foram secretados no plasma, o que faz deles potenciais biomarcadores para a EA.

Tabela 3 - Genes diferencialmente conectados e diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar.

Nome do gene	Número de conexões		Categoria*	Tecido de máxima expressão	Tecido de expressão diferencial
	Baixa eficiência alimentar	Alta eficiência alimentar			
SST	0	45	DE,SEC	Hipotálamo	Hipotálamo
SNORA73	41	108	DE	Fígado	Fígado
ENSBTAG00000047700	56	111	DE	Fígado	Fígado
ENSBTAG00000047121	62	111	DE	Fígado	Fígado
ENSBTAG00000047816	53	96	DE	Fígado	Fígado
ENSBTAG00000039928	50	89	DE	Fígado	Fígado
ANXA13	115	63	DE	Fígado	Fígado
FST	113	56	DE	Fígado	Fígado
PBLD	115	55	DE	Fígado	Fígado
ENSBTAG00000021368	95	0	DE	Fígado	Fígado
JCHAIN	52	113	DE,SEC	Fígado	Fígado
IGFBP1	55	0	DE,TS,SEC	Fígado	Fígado
SBK2	0	70	DE	Músculo	Músculo
ACTC1	54	0	DE	Músculo	Músculo
MYH1	0	47	DE, TS	Músculo	Músculo
RH	119	50	DE	Pituitária	Músculo
TAGLN	83	31	DE	Adrenal	Músculo, Pituitária
SFRP2	41	91	DE	Hipotálamo	Pituitária
FN1	119	69	DE	Fígado	Pituitária
CAV1	98	50	DE	Músculo	Pituitária

*Genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (DE), genes tecido-específicos (TS) e genes que codificam proteínas secretadas no plasma (SEC).

5.1.8. Validação das vias associadas à inflamação e resposta humoral antimicrobiana

Para validar a teoria proposta anteriormente (ALEXANDRE et al., 2015) e que foi confirmada por parte dos resultados destes experimentos onde a inflamação hepática associada à baixa EA é devida a lesões na tríade portal causadas por maior infecção bacteriana, analisamos a presença de endotoxinas no soro dos animais divergentes para EA. Foi possível detectar maior quantidade ($P=0,05$) no grupo de baixa EA ($36,46 \pm 7,90$ EU/mL, $N=10$) em comparação ao de alta EA ($15,48 \pm 4,93$ EU/mL, $N=8$), o que atesta nossa hipótese e parte dos resultados deste trabalho (Figura 13).

Figura 13 - Quantificação de endotoxinas no soro de animais de alta e baixa eficiência alimentar

AEA – alta eficiência alimentar; BEA – baixa eficiência alimentar; *P=0,05. Fonte: própria autoria.

5.2. Abordagem 2 – O papel do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal sobre a eficiência alimentar em bovinos de corte

5.2.1. SÍNTESE DOS DADOS DE EXPRESSÃO DIFERENCIAL DOS TRÊS ORGÃOS

Na abordagem 1 foram identificados 125, 98 e 111 genes DE entre os animais de alta e baixa EA no hipotálamo, pituitária e adrenal, respectivamente (Figura 14). Os genes DE no hipotálamo foram enriquecidos principalmente para sinapse dopaminérgica ($P_{aj} = 2,27 \times 10^{-3}$), vício em anfetamina ($P_{aj} = 4,10 \times 10^{-3}$), resposta a íons de metal ($P_{aj} = 6,11 \times 10^{-3}$), resposta ao estresse ($P_{aj} = 0,02$) e sinapse colinérgica ($P_{aj} = 0,04$). Já os genes DE na pituitária foram enriquecidos principalmente para subunidade beta de hormônio glicoproteico ($P_{aj} = 2,68 \times 10^{-6}$), proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina ($P_{aj} = 5,10 \times 10^{-4}$) e processamento e apresentação de antígeno ($P_{aj} = 1,18 \times 10^{-3}$). Já os genes DE na adrenal foram principalmente enriquecidos para fosforilação oxidativa ($P_{aj} = 9,20 \times 10^{-6}$), metabolismo de xenobióticos por citocromo P450 ($P_{aj} = 3,04 \times 10^{-4}$) e processamento e apresentação de antígeno ($P_{aj} = 6,61 \times 10^{-3}$). A lista completa de termos enriquecidos para os três tecidos pode ser encontrada na Tabela Suplementar 4.

Figura 14 – Genes diferencialmente expressos, na abordagem 1, entre alta e baixa eficiência alimentar no hipotálamo, pituitária e adrenal.

Genes representados em vermelho e verde foram mais e menos expressos na baixa eficiência alimentar, respectivamente. Genes em preto apresentaram discordância entre os tecidos (Tabela suplementar 1). Fonte: própria autoria.

5.2.2. CO-EXPRESSÃO INTEGRADA DE GENES NO HIPOTÁLAMO, PITUITÁRIA E ADRENAL

Com o intuito de caracterizar especificamente o papel do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal sobre a eficiência alimentar de bovinos de corte, construímos uma rede de co-expressão utilizando os 20,000 genes mais conectados nos três tecidos, isto é: 8234 genes expressos no hipotálamo, 3909 genes expressos na pituitária e 7857 genes expressos na adrenal. Estes genes foram agrupados inicialmente em 58 módulos e em

seguida foram combinados baseado em correlação superior a 0,9 entre os *eigengenes* (primeira componente principal), resultando em 27 módulos de genes co-expressos (Figura 15).

Figura 15 - Clusterização dos módulos baseado em *module eigengene* (ME - primeira componente principal).

A linha contínua horizontal indica correlação de 0,9. Fonte: própria autoria.

Espera-se que genes membros do mesmo módulo trabalhem cooperativamente em vias metabólicas relacionadas e que módulos correlacionados com a eficiência alimentar (CAR e CA) indiquem processos biológicos importantes para a regulação desse fenótipo. Utilizamos duas medidas de eficiência alimentar porque enquanto o CAR indica um desvio da ingestão de alimentos com relação à média predita para aquela população independente do ganho de peso, sendo mais interessante para a seleção de animais, a CA é uma medida mais direta da relação entre alimento ingerido e ganho de peso, podendo apontar resultados mais interessantes em uma análise de correlação. Dos 27 módulos, um apresentou correlação positiva com CAR e dois com CA ($r > 0,4$ e $P < 0,1$, Figura 16). O módulo Grey60, mais expresso em animais com alto CAR (baixa EA), apresentou 808 genes e a proporção da variância de seus genes explicadas pelo *eigengene* foi de 65%. Já os módulos Skyblue3 e Maroon, mais expressos em animais com maior CA (baixa EA) apresentaram 153 e 208 genes, respectivamente, e proporção da variância explicada pelo *eigengene* de 85% e 84%, respectivamente.

Figura 16 - Correlações entre módulo *eigengene* (ME) e medidas de conversão alimentar (CA) e consumo alimentar residual (CAR) - hipotálamo-pituitária-adrenal.

*P<0,1. Fonte: própria autoria.

Após o filtro de qualidade (ver métodos), restaram 784 genes no módulo Grey60 sendo 774 expressos na pituitária e 10 no hipotálamo, sendo que esse módulo foi considerado como sendo de pituitária (Tabela suplementar 5). Esses genes foram enriquecidos para proteólise mediada por ubiquitina, biogênese de ribossomos e proteassomo (Tabela 4). Também apresentou enriquecimento para termos do GO relacionados a processo catabólico de proteínas dependente de ubiquitina (Figura 15, Figura Suplementar 1). Na análise de interação de proteína na plataforma STRING, foram encontradas 3912 interações quando 2224 eram esperadas ao acaso ($P = 1,0 \times 10^{-16}$) e as vias metabólicas enriquecidas foram semelhantes (Tabela 5).

Com relação ao módulo Skyblue3, 145 genes passaram pelo controle de qualidade, sendo 140 expressos no hipotálamo, 4 na pituitária e 1 na adrenal, sendo assim considerado um módulo de hipotálamo (Tabela suplementar 6). Este módulo foi o que apresentou a maior quantidade de vias enriquecidas, entre elas ritmo circadiano, secreção salivar e de ácido gástrico, transdução olfativa, sinapse dopaminérgica e via de sinalização de ocitocina (Tabela 4). Termos do GO enriquecidos para esse modulo

incluem via de sinalização do receptor de dopamina, cognição e regulação da biossíntese de AMPc (Figura 17, Figura Suplementar 2). Com relação à análise de interação de proteínas, foram encontradas 108 interações quando apenas 49 eram esperadas ao acaso ($P = 3,47 \times 10^{-13}$) e vias similares foram enriquecidas (tabela 5).

O módulo Maroon apresentou 205 genes após o controle de qualidade, 203 expressos no hipotálamo, 1 na pituitária e 1 na adrenal, sendo também considerado um módulo de hipotálamo (Tabela suplementar 7). Esse módulo, assim como o Skyblue3, apresentou enriquecimento da via de sinalização da ocitocina e também do MAPK. Quanto aos termos do GO, apresentou enriquecimento para modulação da transmissão sináptica (Figura 17, Figura Suplementar 3). Na análise de interação de proteínas, foram encontradas 166 interações quando 61 eram esperadas ao acaso ($P = 1,0 \times 10^{-16}$) e também houve enriquecimento de vias similares (Tabela 5).

Tabela 4 - Enriquecimento funcional de vias metabólicas (KEEG-WebGesalt) dos genes nos três módulos associados à eficiência alimentar.

Módulo	KEEG ID	Nome	Genes	FDR
Grey60	bta04120	Proteólise mediada pela ubiquitina	19	$1,39 \times 10^{-02}$
Grey60	bta03008	Biogênese do ribossomo em eucariotos	13	$2,93 \times 10^{-02}$
Grey60	bta03050	Proteassomo	9	$3,99 \times 10^{-02}$
Skyblue3	bta05032	Vício em morfina	10	$1,50 \times 10^{-06}$
Skyblue3	bta04020	Via de sinalização de cálcio	10	$1,28 \times 10^{-04}$
Skyblue3	bta04970	Secreção salivar	7	$1,82 \times 10^{-04}$
Skyblue3	bta04971	Secreção de ácido gástrico	6	$1,41 \times 10^{-03}$
Skyblue3	bta04080	Interação ligante-receptor neuroativo	9	$1,75 \times 10^{-03}$
Skyblue3	bta04540	<i>Gap junction</i>	6	$4,54 \times 10^{-03}$
Skyblue3	bta04740	Transdução olfativa	4	$1,03 \times 10^{-02}$
Skyblue3	bta00230	Metabolismo das purinas	7	$2,21 \times 10^{-02}$
Skyblue3	bta04727	Sinapse gabaérgica	5	$2,50 \times 10^{-02}$
Skyblue3	bta04728	Sinapse dopaminérgica	6	$2,50 \times 10^{-02}$
Skyblue3	bta04713	Ritmo Circadiano	5	$2,50 \times 10^{-02}$
Skyblue3	bta04015	Via de sinalização Rap1	7	$3,05 \times 10^{-02}$
Skyblue3	bta04270	Contração do músculo liso vascular	5	$3,24 \times 10^{-02}$
Skyblue3	bta04723	Sinalização endocanabinóide retrógrada	5	$3,24 \times 10^{-02}$
Skyblue3	bta04921	Via de sinalização da ocitocina	6	$3,24 \times 10^{-02}$
Skyblue3	bta04924	Secreção de renina	4	$3,36 \times 10^{-02}$
Maroon	bta04921	Via de sinalização da ocitocina	12	$8,28 \times 10^{-06}$
Maroon	bta04010	Via de sinalização MAPK	10	$2,36 \times 10^{-02}$

Tabela 5 - Enriquecimento funcional de vias metabólicas (KEEG-STRING) dos genes nos três módulos associados à eficiência alimentar.

Módulo	KEEG ID	Nome	Genes	FDR
Grey60	bta3008	Biogênese do ribossomo em eucariotos	14	2,08E-04
Grey60	bta4120	Proteólise mediada pela ubiquitina	19	2,08E-04
Grey60	bta3013	Transporte de RNA	18	2,21E-03
Grey60	bta3050	Proteassoma	9	2,98E-03
Grey60	bta3015	Via de vigilância de mRNA	12	4,74E-03
Grey60	bta3040	Spliceosome	15	4,74E-03
Grey60	bta5211	Carcinoma de células renais	9	3,69E-02
Skyblue3	bta5032	Vício em morfina	10	3,04E-07
Skyblue3	bta4020	Via de sinalização de cálcio	10	8,53E-05
Skyblue3	bta4970	Secreção salivar	7	1,83E-04
Skyblue3	bta4971	Secreção de ácido gástrico	6	8,01E-04
Skyblue3	bta4540	Interação ligante-receptor neuroativo	6	1,83E-03
Skyblue3	bta4080	<i>Gap junction</i>	9	5,51E-03
Skyblue3	bta4725	Transdução olfativa	6	5,51E-03
Skyblue3	bta230	Metabolismo das purinas	7	7,48E-03
Skyblue3	bta4728	Sinapse gabaérgica	6	7,73E-03
Skyblue3	bta4727	Sinapse dopaminérgica	5	9,49E-03
Skyblue3	bta4713	Ritmo Circadiano	5	1,32E-02
Skyblue3	bta4015	Via de sinalização Rap1	7	1,52E-02
Skyblue3	bta4723	Contração do músculo liso vascular	5	1,52E-02
Skyblue3	bta4921	Sinalização endocanabinóide retrógrada	6	1,52E-02
Skyblue3	bta5034	Via de sinalização da ocitocina	6	1,91E-02
Skyblue3	bta4270	Secreção de renina	5	2,61E-02
Maroon	bta4921	Via de sinalização da ocitocina	12	1,05E-05
Maroon	bta4010	Via de sinalização MAPK	10	2,92E-02
Maroon	bta4720	Vício em morfina	5	3,19E-02
Maroon	bta4261	Via de sinalização de cálcio	7	3,87E-02

Genes centrais nos módulos associados à EA foram selecionados com base nas medidas de significância do gene (SG) e de filiação ao módulo (FM). No total, 117 genes nos módulos Grey60 e Skyblue3, e 32 genes no módulo Maroon foram significativos para SG (para CA ou CAR) e apresentaram valores de FM > 0,8 indicando uma forte filiação aos módulos (Figuras 18, 19 e 20).

Figura 17 - Representação das vias do KEEG (azul escuro) e principais termos do gene ontology (vermelho) enriquecidos (Paj<0,05) nos módulos associados à eficiência alimentar.

Nódulos azul claro e rosa claro representam genes expressos no hipotálamo e pituitária, respectivamente. Fonte: própria autoria.

Figura 18 - Genes centrais do módulo Grey60 determinados através de correlação significativa ($P < 0,05$) com consumo e ganho residual e alta filiação ao módulo ($FM > 0,8$).

Círculos representam genes expressos na pituitária e seus tamanhos são relativos à conectividade intramodular. Fonte: própria autoria.

Figura 19 - Genes centrais do módulo Skyblue3 determinados através de correlação significativa ($P < 0,05$) com conversão alimentar e alta filiação ao módulo ($FM > 0,8$).

Retângulos e círculos representam genes expressos no hipotálamo e na pituitária, respectivamente, e seus tamanhos são relativos à conectividade intramodular. Fonte: própria autoria.

Figura 20 - Genes centrais do módulo Maroon determinados através de correlação significativa ($P < 0,05$) com conversão alimentar e alta filiação ao módulo ($FM > 0,8$).

Retângulos e losangos representam genes expressos no hipotálamo e na adrenal, respectivamente, e seus tamanhos são relativos à conectividade intramodular. Fonte: própria autoria.

5.2.3 CO-EXPRESSÃO DE GENES NOS ÓRGÃOS DE FORMA INDIVIDUALIZADA

Em uma segunda análise, avaliamos os órgãos de forma individualizada para posteriormente analisar a interação entre eles. Assim, para a análise de co-expressão no hipotálamo foram utilizados 13,174 genes que passaram pelo controle de qualidade. Foram identificados inicialmente 39 módulos de genes co-expressos que em seguida foram combinados baseado em correlação superior a 0,9 entre os *eigengenes*, resultando em 31 módulos de genes co-expressos (Figura 21).

Figura 21 - Clusterização dos módulos do hipotálamo baseado em modulo *eigengene* (ME - primeira componente principal).

A linha contínua horizontal indica correlação de 0,9. Fonte: própria autoria.

Dos 31 módulos, dois apresentaram correlação positiva com a conversão alimentar, estando associados à baixa EA ($r > 0,4$ e $P < 0,1$, Figura 22). O módulo Tan apresentou 253 genes e a proporção da variância de seus genes explicada pelo *eigengene* foi de 71% (Tabela Suplementar 8). Já o módulo Pink apresentou 367 genes e a proporção da variância de seus genes explicada pelo *eigengene* foi de 61% (Tabela Suplementar 9).

Figura 22 - Correlações entre módulo eigengene (ME) e medidas de conversão alimentar (CA) e consumo alimentar residual (CAR) - hipotálamo.

*P<0,1. Fonte: própria autoria.

O módulo Tan é semelhante ao módulo Skyblue3, identificado na análise conjunta dos três tecidos, quanto aos genes presentes (66% dos genes em comum) e o resultado do enriquecimento funcional (Tabela 6). Os poucos termos que não aparecem enriquecidos quando a análise é feita com todos os genes, como via de sinalização de ocitocina e de endocanabinóide retrógrada, aparecem quando selecionamos para a análise de enriquecimento apenas os genes biologicamente mais relevantes, isto é, genes com correlação significativa ($P < 0,05$) com a CA e com correlação com o módulo *eigengene* maior que 0,8 indicando uma forte filiação ao módulo (*hub genes* – Tabela 7). Além disso, na análise de redes de proteínas feitas pelo STRING, o número de interações foi significativo ($P = 2,11 \times 10^{-13}$), apresentando 212 interações quando apenas 123 eram esperadas ao acaso. A análise de enriquecimento baseada nessa rede de proteínas apresentou resultados semelhantes aos encontrados pelo WebGestalt para vias metabólicas, mas destacam-se também termos do Gene Ontology como os relacionados a resposta de estresse e de medo (Tabela 8). A Figura 23 demonstra as relações encontradas pelo STRING entre as proteínas codificadas pelos *hub genes* do módulo Tan.

Tabela 6 - Enriquecimento funcional de vias metabólicas (KEEG-WebGestalt) dos módulos associados à conversão alimentar no hipotálamo usando todos os genes.

Módulo	ID	Nome	Genes	FDR
Tan	bta05032	Vício em morfina	10	$7,75 \times 10^{-05}$
Tan	bta05030	Vício em cocaína	6	$3,18 \times 10^{-03}$
Tan	bta04020	Via de sinalização de cálcio	11	$5,58 \times 10^{-04}$
Tan	bta04970	Secreção salivar	7	$2,04 \times 10^{-03}$
Tan	bta04971	Secreção de ácido gástrico	5	$4,98 \times 10^{-02}$
Tan	bta04080	Interação ligante-receptor neuroativo	13	$5,57 \times 10^{-05}$
Tan	bta04540	<i>Gap junction</i>	8	$1,79 \times 10^{-03}$
Tan	bta04740	Transdução olfativa	4	$4,05 \times 10^{-02}$
Tan	bta04728	Sinapse dopaminérgica	9	$3,91 \times 10^{-03}$
Tan	bta05034	Alcoolismo	7	$3,44 \times 10^{-02}$
Tan	bta04713	Ritmo Circadiano	6	$4,05 \times 10^{-02}$
Tan	bta04015	Via de sinalização Rap1	9	$3,61 \times 10^{-02}$
Tan	bta04270	Contração do músculo liso vascular	6	$4,98 \times 10^{-02}$
Pink	bta04921	Via de sinalização da ocitocina	10	$3,56 \times 10^{-02}$

Tabela 7 - Enriquecimento funcional de vias metabólicas (KEEG-WebGestalt) dos genes centrais nos módulos associados à conversão alimentar no hipotálamo.

Módulo	ID	Nome	Genes	FDR
Tan	bta05032	Vício em morfina	10	$8,26 \times 10^{-07}$
Tan	bta04020	Via de sinalização de cálcio	10	$3,16 \times 10^{-05}$
Tan	bta04970	Secreção salivar	6	$7,73 \times 10^{-04}$
Tan	bta04971	Secreção de ácido gástrico	4	$3,00 \times 10^{-02}$
Tan	bta04080	Interação ligante-receptor neuroativo	10	$3,16 \times 10^{-06}$
Tan	bta04540	<i>Gap junction</i>	8	$3,16 \times 10^{-05}$
Tan	bta04740	Transdução olfativa	4	$5,96 \times 10^{-03}$
Tan	bta00230	Metabolismo das purinas	7	$9,57 \times 10^{-03}$
Tan	bta04727	Sinapse gabaérgica	5	$1,51 \times 10^{-02}$
Tan	bta04728	Sinapse dopaminérgica	8	$6,58 \times 10^{-04}$
Tan	bta04713	Ritmo Circadiano	6	$2,80 \times 10^{-03}$
Tan	bta04725	Sinapse colinérgica	5	$3,38 \times 10^{-02}$
Tan	bta04270	Contração do músculo liso vascular	5	$2,24 \times 10^{-02}$
Tan	bta04723	Sinalização endocanabinóide retrógrada	5	$2,25 \times 10^{-02}$
Tan	bta04921	Via de sinalização da ocitocina	6	$2,25 \times 10^{-02}$
Tan	bta04924	Secreção de renina	4	$2,25 \times 10^{-02}$
Tan	bta05034	Alcoolismo	7	$1,40 \times 10^{-03}$
Tan	bta05030	Vício em cocaína	5	$2,00 \times 10^{-03}$
Tan	bta04024	Via de sinalização de AMPc	7	$1,12 \times 10^{-02}$
Tan	bta04726	Sinapse serotoninérgica	5	$2,24 \times 10^{-02}$
Tan	bta05031	Vício em anfetamina	4	$2,30 \times 10^{-02}$
Tan	bta05414	Cardiomiopatia dilatada	4	$3,32 \times 10^{-02}$

Figura 23 - Rede de interação de proteínas considerando hub genes no módulo Tan do hipotálamo.

Proteínas que não apresentaram interações não foram representadas na figura. Fonte: própria autoria.

O módulo Pink é semelhante ao módulo Maroon identificado na análise conjunta dos três tecidos quanto aos genes presentes (58% dos genes em comum) e o resultado do enriquecimento funcional relacionado à via de sinalização de ocitocina (Tabela 6). Os *hub* genes desse módulo não apresentaram enriquecimento funcional no WebGestalt e não foi possível gerar uma rede de interação de proteínas no STRING apenas para eles. Por outro lado, considerando todos os genes desse módulo, o número de interações encontradas para a rede foi significativo ($P = 1,00 \times 10^{-16}$), apresentando 392 interações quando apenas 238 eram esperadas ao acaso. A análise de enriquecimento baseada nessa rede de proteínas apresentou via de sinalização de ocitocina bastante enriquecida, bem como secreção de ácido gástrico e outros termos relacionados a transdução de sinal (Tabela 8).

Tabela 8 - Enriquecimento funcional (STRING) dos módulos associados à conversão alimentar no hipotálamo usando todos os genes.

Módulo	ID	Nome	Genes	FDR
Tan	GO:0033555	Resposta ao estresse de organismo multicelular	5	$2,26 \times 10^{-02}$
Tan	GO:0042596	Resposta de medo	4	$2,26 \times 10^{-02}$
Tan	GO:0051705	Comportamento de multi-organismo	4	$2,35 \times 10^{-02}$
Tan	GO:0001975	Resposta à anfetamina	3	$3,13 \times 10^{-02}$
Tan	GO:0007626	Comportamento locomotor	6	$3,13 \times 10^{-02}$
Tan	GO:0033057	Comportamento reprodutivo de organismo multicelular	3	$4,28 \times 10^{-02}$
Tan	GO:0050877	Processo de sistema neurológico	10	$4,28 \times 10^{-02}$
Tan	GO:0050896	Resposta a estímulo	36	$4,28 \times 10^{-02}$
Tan	GO:0065009	Regulação de função molecular	20	$4,46 \times 10^{-02}$
Tan	bta05032	Vício em morfina	11	$5,44 \times 10^{-06}$
Tan	bta 04020	Via de sinalização de cálcio	13	$5,18 \times 10^{-05}$
Tan	bta 04540	<i>Gap junction</i>	8	$1,00 \times 10^{-03}$
Tan	bta 04728	Sinapse dopaminérgica	9	$1,59 \times 10^{-03}$
Tan	bta 04080	Interação ligante-receptor neuroativo	13	$1,60 \times 10^{-03}$
Tan	bta 05030	Vício em cocaína	6	$1,60 \times 10^{-03}$
Tan	bta 04970	Secreção salivar	7	$2,89 \times 10^{-03}$
Tan	bta 04713	Ritmo circadiano	7	$5,30 \times 10^{-03}$
Tan	bta 00230	Metabolismo de purinas	8	$3,58 \times 10^{-02}$
Tan	bta 04015	Via de sinalização Rap1	9	$3,58 \times 10^{-02}$
Tan	bta 04971	Secreção de ácido gástrico	5	$4,82 \times 10^{-02}$
Tan	PF00001	<i>7 transmembrane receptor (rhodopsin family)</i>	15	$1,60 \times 10^{-03}$
Tan	PF00233	<i>3 5 -cyclic nucleotide phosphodiesterase</i>	5	$8,83 \times 10^{-03}$
Tan	IPR002073	<i>3 5 -cyclic nucleotide phosphodiesterase, catalytic domain</i>	5	$1,28 \times 10^{-02}$
Tan	IPR003607	<i>HD/PDEase domain</i>	5	$1,28 \times 10^{-02}$
Tan	IPR023088	<i>3 5 -cyclic nucleotide phosphodiesterase</i>	5	$1,28 \times 10^{-02}$
Tan	IPR023174	<i>3 5 -cyclic nucleotide phosphodiesterase, conserved site</i>	5	$1,28 \times 10^{-02}$
Tan	IPR000929	Família de receptores de dopamina	3	$1,53 \times 10^{-02}$
Pink	04921	Via de sinalização de ocitocina	14	$1,11 \times 10^{-02}$
Pink	04720	Potenciação de longo termo	8	$1,33 \times 10^{-03}$
Pink	04010	Via de sinalização de MAPK	14	$1,18 \times 10^{-02}$
Pink	04971	Secreção de ácido gástrico	7	$1,74 \times 10^{-02}$
Pink	04020	Via de sinalização de cálcio	11	$1,86 \times 10^{-02}$
Pink	IPR001849	<i>Pleckstrin homology domain</i>	18	$2,72 \times 10^{-03}$
Pink	IPR011993	<i>Pleckstrin-homology domain (PH domain)/ Phosphotyrosine-binding domain (PTB)</i>	21	$3,60 \times 10^{-03}$

Para a análise de co-expressão na pituitária foram utilizados 12,166 genes que passaram pelo controle de qualidade. Foram identificados inicialmente 78 módulos de genes co-expressos que em seguida foram combinados baseado em correlação superior a 0,9 entre os *eigengenes*, resultando em 70 módulos de genes co-expressos (Figura 24).

Figura 24 - Clusterização dos módulos da pituitária baseada em module *eigengene* (ME – primeira componente principal).

A linha contínua horizontal indica correlação de 0,9. Fonte: própria autoria.

Dos 70 módulos, três apresentaram correlação positiva com o CAR, estando associados à baixa EA ($r > 0,4$ e $P < 0,1$, Figura 25). O módulo Darkturquoise apresentou 659 genes e a proporção da variância de seus genes explicada pelo *eigengene* foi de 53% (Tabela Suplementar 10). Já o módulo Lightsteelblue1 apresentou 93 genes e a proporção da variância de seus genes explicada pelo *eigengene* foi de 54% (Tabela Suplementar 11). Por fim, o módulo Plum1 apresentou 103 genes e a proporção da variância de seus genes explicada pelo *eigengene* foi de 58% (Tabela Suplementar 12).

Figura 25 - Correlações entre módulo eigengene (ME) e medidas de conversão alimentar (CA) e consumo alimentar residual (CAR) - pituitária.

*P<0,1. Fonte: própria autoria.

Nenhum dos módulos associados com o CAR apresentaram enriquecimento significativo usando o WebGestalt. Porém, os módulos Darkturquoise e Lightsteelblue1 apresentaram termos significativamente enriquecidos usando o STRING que parecem estar associados à transcrição de genes e processamento de proteínas (Tabela 9). Além disso, o número de interações foi significativo para os três módulos: o módulo Darkturquoise apresentou 1235 interações quando apenas 801 eram esperadas ao acaso ($P = 1,00 \times 10^{-16}$), o módulo Lightsteelblue1 apresentou 123 interações sendo que 39 eram esperadas ao acaso ($P = 1,00 \times 10^{-16}$), e o módulo Plum1 apresentou 101 interações quando 21 eram esperadas ($7,52 \times 10^{-10}$). A Figura 26 demonstra as relações encontradas

pelo STRING entre as proteínas codificadas pelos *hub* genes do módulo Darkturquoise e elas sozinhas não apresentaram enriquecimento funcional.

Tabela 9 - Enriquecimento funcional (STRING) dos módulos associados ao consumo e ganho residual na pituitária usando todos os genes*.

Módulo	ID	Nome	Genes	FDR
Darkturquoise	GO:0008104	localização de proteínas	45	$9,81 \times 10^{-08}$
Darkturquoise	GO:0019941	processo catabólico de proteína dependente de modificação	16	$5,21 \times 10^{-04}$
Darkturquoise	GO:0042493	resposta ao medicamento	8	$1,02 \times 10^{-02}$
Darkturquoise	GO:0010256	organização do sistema endomembrana	13	$2,59 \times 10^{-03}$
Darkturquoise	GO:0043412	modificação de macromoléculas	43	$3,86 \times 10^{-04}$
Darkturquoise	GO:0030497	alongamento de ácidos graxos	3	$3,88 \times 10^{-02}$
Darkturquoise	GO:0016070	processo metabólico de RNA	46	$4,36 \times 10^{-03}$
Darkturquoise	GO:0006796	processo metabólico de composto contendo fosfato	31	$1,72 \times 10^{-02}$
Darkturquoise	GO:1901360	processo metabólico de composto cíclico orgânico	70	$2,04 \times 10^{-04}$
Darkturquoise	GO:0050821	estabilização de proteínas	6	$4,05 \times 10^{-02}$
Darkturquoise	GO:0006725	processo metabólico de composto aromático celular	68	$1,27 \times 10^{-04}$
Darkturquoise	GO:0046483	processo metabólico heterocíclico	68	$1,05 \times 10^{-04}$
Darkturquoise	GO:0016192	transporte mediado por vesículas	22	$1,61 \times 10^{-02}$
Darkturquoise	GO:0006997	organização do núcleo	5	$1,61 \times 10^{-02}$
Darkturquoise	GO:0044087	regulação da biogênese do componente celular	14	$2,86 \times 10^{-02}$
Darkturquoise	GO:0071702	transporte de substâncias orgânicas	42	$2,01 \times 10^{-05}$
Darkturquoise	GO:0006464	processo de modificação de proteína celular	36	$1,08 \times 10^{-02}$
Darkturquoise	GO:0090304	processo metabólico de ácido nucleico	59	$4,40 \times 10^{-05}$
Darkturquoise	bta03022	Fatores basais de transcrição	9	$2,12 \times 10^{-03}$
Darkturquoise	bta03420	Reparo de excisão de nucleotídeos	8	$1,00 \times 10^{-02}$
Lightsteelblue1	GO:0005488	ligação	28	$2,40 \times 10^{-02}$
Lightsteelblue1	GO:0097159	ligação ao composto cíclico orgânico	19	$4,24 \times 10^{-02}$
Lightsteelblue1	GO:1901363	ligação do composto heterocíclico	19	$4,24 \times 10^{-02}$
Lightsteelblue1	GO:0005730	nucléolo	10	$3,64 \times 10^{-04}$
Lightsteelblue1	GO:0044428	parte nuclear	15	$5,13 \times 10^{-03}$
Lightsteelblue1	GO:0044452	parte nucleolar	3	$1,08 \times 10^{-02}$

*Apenas os termos mais relevantes enriquecidos no módulo Darkturquoise estão presentes nessa tabela, a lista completa pode ser encontrada na Tabela Suplementar 13.

Figura 26 - Rede de interação de proteínas considerando hub genes no módulo Darkturquoise da pituitária.

Proteínas que não apresentaram interações não foram representadas na figura. Fonte: própria autoria.

Para a análise de co-expressão na adrenal foram utilizados 12,540 genes que passaram pelo controle de qualidade. Foram identificados inicialmente 38 módulos de genes co-expressos que em seguida foram combinados baseado em correlação superior a 0,9 entre os *eigengenes*, resultando em 32 módulos de genes co-expressos (Figura 27).

Figura 27 - Clusterização dos módulos da adrenal baseada em module *eigengene* (ME – primeira componente principal).

A linha contínua horizontal indica correlação de 0,9. Fonte: própria autoria.

Dos 32 módulos, um apresentou correlação positiva com a CA, estando associados à baixa EA ($r > 0,4$ e $P < 0,1$, Figura 28). O módulo Grey apresentou 33 genes e a proporção da variância de seus genes explicada pelo *eigengene* foi de 22%. Espera-se que o *eigengene* explique uma parte importante da variação dos genes, para que possa ser utilizado como um valor que representa o módulo na análise de correlação com as características fenotípicas. O valor encontrado, de apenas 22%, indica que o valor de *eigengene* não representa bem o módulo (Tabela Suplementar 14). Além disso, não foram encontrados termos enriquecidos tanto no WebGestalt quando no STRING e também não houve número de interações significativas entre proteínas codificadas por esses genes.

Figura 28 - Correlações entre módulo eigengene (ME) e medidas de conversão alimentar (CA) e consumo alimentar residual (CAR) - adrenal.

*P<0,1. Fonte: própria autoria.

5.3. Abordagem 3 - Identificação de RNAs longos não codificadores em múltiplos tecidos de bovinos Nelore e sua associação com a eficiência alimentar

5.3.1. IDENTIFICAÇÃO DOS lncRNAs EM 5 TECIDOS DE BOVINOS NELORE

Utilizando dados de expressão gênica de 86 amostras divididas entre hipotálamo, pituitária, fígado, músculo esquelético e glândula adrenal de bovinos Nelore, foi possível identificar 174.793 transcritos novos (Tabela 10) classificados como i (transcritos de *introns*), j (nova isoforma), o (sobreposição genérica com *éxon* de gene conhecido), u (transcrito intergênico) e x (sobreposição com gene conhecido na fita oposta). Destes, 174.431 (99,8%) apresentaram comprimento maior que 200pb, critério utilizado para distinguir ncRNA pequenos de longos. O filtro que mais excluiu transcritos foi de ORFs maior que 300nt, mantendo apenas 8,7% (15,266) dos transcritos identificados inicialmente. Em seguida, 5,931 transcritos foram excluídos por apresentarem alta similaridade com proteínas conhecidas da base de dados no UniProt (e-valor $> 10^{-6}$) e 12 foram excluídos por apresentarem potencial de codificação segundo análise do CPC2 (KANG et al., 2017). Por fim, 9,323 novos transcritos passaram por todos os filtros e foram considerados potenciais lncRNA.

Tabela 10 - Número de transcritos considerados potenciais lncRNA após aplicação de cada critério de exclusão.

Novos transcritos	Classes					Total
	i	j	o	u	x	
Total identificado	30	146390	4563	19179	4631	174793
>200nt	30	146390	4535	18863	4613	174431
Sem ORF > 300nt	11	3517	1098	9039	1601	15266
Sem similaridade com proteína	10	242	764	7418	901	9335
Sem potencial de codificação (CPC2 [§])	10	238	764	7411	900	*9323

i - transcritos de *introns*; j - nova isoforma; o - sobreposição genérica com *éxon* de gene conhecido; u - transcrito intergênico; x - sobreposição com gene conhecido na fita oposta. [§]KANG et al. (2017). *Número de lncRNA identificados.

Dentre os 9,323 transcritos identificados como lncRNAs, a classe mais representada foi a u (Figura 29A), de transcritos intergênicos, também chamados de lincRNA (*long intergenic non coding RNA*). Porém, quando comparamos os lncRNA

identificados com a anotação do genoma bovino contendo não apenas genes conhecidos, mas também genes preditos por algoritmos de busca de novos genes (Gnomon, NCBI), verificamos que parte desses lincRNAs possivelmente são novas isoformas de genes preditos (classe j) ou são transcritos de introns desses genes preditos (classe i). Alguns poucos deles (3%), se sobrepõe perfeitamente com esses genes preditos (Figura 29B). Surgem, também em pequena proporção, lincRNAs nas classes c (contido em gene conhecido), e (sobreposição com um único éxon conhecido) e p (possível transcrição não-específica da polimerase). Ainda assim, a classe mais representada ainda é de lincRNA.

Figura 29 - Distribuição dos lincRNA identificados de acordo com sua classificação.

A) apenas a anotação de genes conhecidos e B) a anotação incluindo os genes *predicted* pelo Gnomon (NCBI). As classes são divididas em: = - sobreposição com gene conhecido; c - contido em gene conhecido; e - possível fragmento de pré-mRNA; i - transcritos de *introns*; j - nova isoforma; o - sobreposição genérica com éxon de gene conhecido; p - possível transcrição não-específica da polimerase; s - contém intron que se sobrepõe a intron conhecido na fita oposta; u - transcrito intergênico; x - sobreposição com gene conhecido na fita oposta. Fonte: própria autoria.

Apesar de não constarem na anotação de referência, diversos trabalhos já foram realizados no sentido de identificar lincRNA expressos em bovinos e outras espécies. Esses resultados compõem bases de dados como NONCODE (FANG et al., 2018) a qual foi utilizada para verificar se os lincRNAs encontrados já haviam sido descritos anteriormente. Dos 9,323 lincRNA identificados, 5,471 (59%) apresentaram alta similaridade com a base de lincRNAs bovinos NONCODEv5 (e-valor $< 10^{-6}$ e identidade $> 70\%$), sugerindo que boa parte destes já foram descritos anteriormente. Do total de lincRNA identificados, 1864 foram expressos na adrenal, 1539 no fígado, 1708 na

pituitária, 2039 no hipotálamo e 1238 no músculo, sendo que 647 foram expressos em comum entre todos os tecidos (Figura 30). Hipotálamo, pituitária e adrenal apresentaram 253 lncRNA expressos em comum. Esses três tecidos e mais o fígado expressaram 122 lncRNA em comum. O hipotálamo expressou 99 lncRNA em comum com a pituitária e 96 em comum com a adrenal.

Figura 30 - Gráfico de Venn do número de lncRNA expressos por tecido. Os valores entre parênteses indicam o número total de lncRNAs expressos no tecido.

5.3.2. lncRNA EXPRESSOS DIFERENCIALMENTE ENTRE ALTA E BAIXA EFICIÊNCIA ALIMENTAR

Os lncRNAs foram avaliados quanto a expressão diferencial em cada tecido, resultando em quatro genes DE ($P_{aj} < 0,05$) na adrenal, 21 na pituitária e cinco no músculo (Tabela 11), sendo 20 mais e 10 menos expressos na baixa EA.

Tabela 11 - lncRNA diferencialmente expressos.

Tecido	lncRNA	Posição	Baixa EA [§]	Alta EA [§]	log2 FC [§]	P valor	P ajustado
Adrenal	TCONS_00005426A	25:2518657-2521345	79,7	15,2	-2,39	5,00E-05	0,02
Adrenal	TCONS_00005461A	25:36179278-36180697	462	857	0,89	1,00E-04	0,03
Adrenal	TCONS_00007036A	4:89572822-89573775	157	55,4	-1,49	5,00E-05	0,02
Adrenal	TCONS_00009039A	X:23067191-23073768	303	180	-0,75	1,00E-04	0,03
Pituitária	TCONS_00000153P	1:50558852-50726984	650	403	-0,69	1,00E-04	0,01
Pituitária	TCONS_00000165P	1:72498271-72728960	1545	1045	-0,56	1,50E-04	0,02
Pituitária	TCONS_00001372P	12:25706358-25718182	536	319	-0,75	5,00E-05	0,01
Pituitária	TCONS_00001721P	13:67079680-67101375	2130	3077	0,53	5,00E-05	0,01
Pituitária	TCONS_00002645P	16:74930448-74931072	158	352	1,15	2,50E-04	0,02
Pituitária	TCONS_00003199P	18:57324664-57338450	85	180	1,07	5,50E-04	0,04
Pituitária	TCONS_00003308P	18:53305196-53326536	912	510	-0,84	4,00E-04	0,03
Pituitária	TCONS_00003974P	2:103134290-103137287	37,4	75,1	1,00	2,00E-04	0,02
Pituitária	TCONS_00004559P	21:31993883-32000181	427	176	-1,27	4,50E-04	0,04
Pituitária	TCONS_00004740P	22:41835960-41924456	170	55,6	-1,61	2,00E-04	0,02
Pituitária	TCONS_00004881P	23:10487141-10491544	917	654	-0,49	2,50E-04	0,02
Pituitária	TCONS_00004904P	23:28393338-28502836	16016	27638	0,79	2,00E-04	0,02
Pituitária	TCONS_00006013P	28:41713843-41716586	50,1	18,0	-1,47	5,00E-05	0,01
Pituitária	TCONS_00006530P	3:98068517-98105824	102	41,6	-1,28	5,00E-05	0,01
Pituitária	TCONS_00006811P	4:94943448-95107230	4903	3492	-0,49	1,00E-04	0,01
Pituitária	TCONS_00006825P	4:114211685-114212314	1538	2700	0,81	1,00E-04	0,01
Pituitária	TCONS_00007280P	5:44538854-44539600	1529	3643	1,25	5,00E-05	0,01
Pituitária	TCONS_00007646P	6:115711791-115718205	265	445	0,75	5,00E-05	0,01
Pituitária	TCONS_00008651P	8:99783956-99784496	1095	592	-0,89	5,00E-05	0,01
Pituitária	TCONS_00008676P	9:26431892-26441900	94,6	53,9	-0,81	5,00E-05	0,01
Pituitária	TCONS_00008933P	9:63504758-63507205	108	41,0	-1,39	5,00E-05	0,01
Músculo	TCONS_00002325M	15:15522993-15530997	1200	653	-0,88	5,00E-05	0,01
Músculo	TCONS_00004418M	21:21943817-21953430	475	235	-1,01	5,00E-05	0,01
Músculo	TCONS_00006888M	4:65830992-66120337	105	241	1,20	5,00E-05	0,01
Músculo	TCONS_00008822M	9:90250163-90260395	632	397	-0,67	1,00E-04	0,02
Músculo	TCONS_00009033M	X:18289959-18526431	220	118	-0,89	1,50E-04	0,03

[§]FPKM, FC – *fold change*

Com relação à classe dos lncRNA observamos que nenhum se sobrepôs perfeitamente a um gene predito, porém seis foram considerados isoformas de genes conhecidos ou preditos sem potencial de codificação (Tabela 12). Outros 10 apresentaram sobreposição com éxon de gene conhecido ou predito, mas não foram consideradas novas isoformas. O TCONS_00005461A se sobrepôs com intron de um gene predito como codificador de proteína (LOC787926) e cinco lncRNA foram localizados em regiões intergênicas. Por fim, oito lncRNA apresentaram sobreposição com gene conhecido na fita oposta.

Tabela 12 - Descrição dos lncRNA diferencialmente expressos e mRNAs com expressão gênica correlacionada à deles.

Tecido	lncRNA	Gene Associado	Classe	N° éxons	Tamanho (pb)	GC	GC 100kb
Adrenal	TCONS_00005426A	LOC100141258	j	6	1177	177	
Adrenal	TCONS_00005461A	LOC787926	i	1	1420	49	
Adrenal	TCONS_00007036A	-	u	1	954	26	
Adrenal	TCONS_00009039A	MCF2	x	2	6287	41	
Pituitária	TCONS_00000153P	CBLB	o	3	2324	469	ALCAM (0,83)
Pituitária	TCONS_00000165P	BDH1	o	2	1837	8	
Pituitária	TCONS_00001372P	DCLK1	x	2	3436	50	
Pituitária	TCONS_00001721P	LOC104973873	j	5	684	36	
Pituitária	TCONS_00002645P	-	u	2	597	13	
Pituitária	TCONS_00003199P	LOC101906828	j	4	1123	9	
Pituitária	TCONS_00003308P	EXOC3L2	o	2	811	86	
Pituitária	TCONS_00003974P	VWC2L	x	1	2998	11	
Pituitária	TCONS_00004559P	ETFA	j	2	388	6	
Pituitária	TCONS_00004740P	FHIT	o	2	668	8	
Pituitária	TCONS_00004881P	SRSF3	o	2	4227	235	SRSF3 (0,72)
Pituitária	TCONS_00004904P	LOC104975666	o	2	208	142	BOLA (0,90)
Pituitária	TCONS_00006013P	LDB3	x	2	2382	12	
Pituitária	TCONS_00006530P	BEND5	x	3	1680	10	
Pituitária	TCONS_00006811P	MEST	o	3	605	24	
Pituitária	TCONS_00006825P	TMEM176A	o	2	276	106	TMEM176A (0,87)
Pituitária	TCONS_00007280P	LOC617219	x	1	747	16	ENSBTAG00000042526 (0,96)
Pituitária	TCONS_00007646P	BST1	j	2	1664	32	
Pituitária	TCONS_00008651P	-	u	1	541	63	
Pituitária	TCONS_00008676P	-	u	2	9976	9	
Pituitária	TCONS_00008933P	-	u	1	2448	11	
Músculo	TCONS_00002325M	SESN3	x	2	7646	401	SESN3 (0,86)
Músculo	TCONS_00004418M	LOC101908359	j	3	823	15	
Músculo	TCONS_00006888M	FAM188B	o	2	1263	13	
Músculo	TCONS_00008822M	ESR1	x	2	3740	86	
Músculo	TCONS_00009033M	LOC100847519	o	2	1867	44	

Classe: i - transcritos de introns; j - nova isoforma; o - sobreposição genérica com éxon de gene conhecido; u - transcrito intergênico; x - sobreposição com gene conhecido na fita oposta. GC - mRNAs com expressão gênica com correlação de Spearman acima de |0.7| com os lncRNA. GC 100kb - GC localizados em 100kb ao redor da posição genômica do lncRNA.

Dos 30 lncRNA DE, 20 apresentaram alta homologia com ncRNA presentes na base de dados NONCODE (E valor $< 10^{-6}$, identidade > 100 pb), identificados principalmente em bovinos (16) mas também em suíno (2), gorila (1) e humano (1) (Tabela 13).

Além disso, nove dos lncRNA estão localizados em regiões de QTL para características relacionadas à EA e descritas no AnimalQTLdb (HU et al., 2013). O TCONS_00002325M foi o único em QTL associado à conversão alimentar (QTL:5290). Cinco lncRNA estão em regiões de QTL para espessura de gordura na 12^a costela, característica que se mostrou significativamente diferente entre os animais deste experimento (ALEXANDRE et al., 2015): TCONS_00005426A (QTL:11217), TCONS_00005461A (QTL:11217), TCONS_00004740P (QTL:11152),

TCONS_00004904P (QTL:11172), TCONS_00004418M (QTL:20293, QTL:11118, QTL:20455). Ademais, dois lncRNAs estão em QTLs para gordura intramuscular, o TCONS_00000165P (QTL:4819) e o TCONS_00007280P (QTL:22866). Interessante notar que o TCONS_00004904P, que está em região de QTL para espessura de gordura, também está em uma região de seis QTLs para nível de imunoglobulina G (QTL:66220, QTL:66222, QTL:66217, QTL:66218, QTL:66221, QTL:66216). Também estão em regiões de QTL para nível de imunoglobulina G os lncRNAs TCONS_00004881P (QTL:66220, QTL:66222) e TCONS_00002325M (QTL:66191).

Tabela 13 - Blast dos lncRNA diferencialmente expressos na base de dados NONCODE (FANG et al., 2018).

Tecido	lncRNA	E valor	Identidade	% Identidade	NONCODE Transcript ID	Assembly
Adrenal	TCONS_00005426A	0	747/748	99	NONBTAT015414.2	bosTau6
Adrenal	TCONS_00005461A	5E-36	127/143	88	NONBTAT030364.1	bosTau6
Adrenal	TCONS_00007036A	1E-171	306/306	100	NONBTAT030616.1	bosTau6
Adrenal	TCONS_00009039A	0	594/594	100	NONBTAT026313.2	bosTau6
Pituitária	TCONS_00000153P	1E-164	514/587	87	NONHSAT194263.1	hg38
Pituitária	TCONS_00000165P	0	1107/1114	99	NONBTAT000737.2	bosTau6
Pituitária	TCONS_00001372P	0	390/415	93	NONBTAT004351.2	bosTau6
Pituitária	TCONS_00001721P	2E-64	126/126	100	NONBTAT028086.1	bosTau6
Pituitária	TCONS_00002645P	1E-107	212/219	96	NONBTAT028582.1	bosTau6
Pituitária	TCONS_00003199P	-	-	-	-	-
Pituitária	TCONS_00003308P	-	-	-	-	-
Pituitária	TCONS_00003974P	0	472/480	98	NONBTAT011640.2	bosTau6
Pituitária	TCONS_00004559P	4E-40	150/168	168	NONSUST023457.1	susScr3
Pituitária	TCONS_00004740P	-	-	-	-	-
Pituitária	TCONS_00004881P	0	521/569	91	NONSUST023300.1	susScr3
Pituitária	TCONS_00004904P	3E-51	164/183	89	NONBTAT029582.1	bosTau6
Pituitária	TCONS_00006013P	0	403/415	97	NONBTAT017241.2	bosTau6
Pituitária	TCONS_00006530P	-	-	-	-	-
Pituitária	TCONS_00006811P	-	-	-	-	-
Pituitária	TCONS_00006825P	-	-	-	-	-
Pituitária	TCONS_00007280P	-	-	-	-	-
Pituitária	TCONS_00007646P	2,00E-72	187/202	92	NONBTAT029500.1	bosTau6
Pituitária	TCONS_00008651P	-	-	-	-	-
Pituitária	TCONS_00008676P	1,00E-135	271/283	95	NONBTAT025200.2	bosTau6
Pituitária	TCONS_00008933P	0	271/283	98	NONBTAT031630.1	bosTau6
Músculo	TCONS_00002325M	0	1319/1336	98	NONBTAT006734.2	bosTau6
Músculo	TCONS_00004418M	-	-	-	-	-
Músculo	TCONS_00006888M	-	-	-	-	-
Músculo	TCONS_00008822M	0	1375/1375	100	NONBTAT025892.2	bosTau6
Músculo	TCONS_00009033M	2,00E-60	252/294	85	NONGGOT020718.1	gorGor3

Cr - cromossomo

5.3.3. FUNÇÃO DOS lncRNA DIFERENCIALMENTE EXPRESSOS COMO “ESPONJAS” DE miRNA

A busca por regiões homólogas de miRNA nos lncRNA não retornou resultado significativo, não podendo ser determinada nenhuma função dos lncRNA quanto a precursores de miRNA. Porém, foi possível encontrar para todos os lncRNA DE neste trabalho, exceto o TCONS_00004559P, sítios de ligação de miRNA (Tabela suplementar 15), indicando o potencial dessas moléculas como “esponjas”, atraindo os miRNAs para si de forma que eles deixam de se ligar aos seus mRNAs alvos. Como pode ser visto na Figura 31, o TCONS_00008676P foi o que apresentou maior número de sítios de ligação diferentes (30), seguido do TCONS_00002325M (24). A análise de enriquecimento dos miRNA com sítio de ligação nos lncRNAs DE por tecido não retornou resultados significativos considerando a correção para múltiplos testes, porém, os termos mais enriquecidos para pituitária, adrenal e músculo respectivamente foram: regulação positiva do processo catabólico de proteínas dependente de ubiquitina ($P = 3,1 \times 10^{-5}$), transporte intra golgi mediado por vesículas ($P = 0,01$) e complexo de homoenzima telomerase ($P = 4,8 \times 10^{-4}$).

Figura 31 - Relação entre miRNAs e lncRNA diferencialmente expressos (DE) entre alta e baixa eficiência alimentar

Vértices representam sítio de ligação preditos pelo programa miRanda. Nódulos laranja, verde e vermelho representam lncRNA DE na adrenal, pituitária e músculo, respectivamente. Fonte: própria autoria.

5.3.4. FUNÇÃO DOS lncRNA DIFERENCIALMENTE EXPRESSOS COMO REGULADORES DE mRNA

Com relação a possível função regulatória dos lncRNAs em *cis*, que diz respeito a genes fisicamente próximos no cromossomo (100kb), foram encontrados alguns mRNAs com expressão altamente correlacionada com a dos lncRNAs (Tabela 12). Dentre eles, o TCONS_00006825P apresentou não só alta correlação ($\rho = 0,87$) de expressão gênica com seu gene associado, o TMEM176A, mas também complementariedade significativa (E-valor $< 10^{-6}$ e identidade $> 80\%$, Figura 32). O mesmo ocorreu entre o TCONS_00004881P e seu gene associado SRSF3 ($\rho = 0,72$, E-valor $< 10^{-6}$ e identidade $> 80\%$). O TCONS_00002325M e seu gene associado SESN3 também apresentaram alta correlação de expressão ($\rho = 0,86$), mas não apresentaram complementariedade significativa. Por outro lado, o SESN3 se mostrou diferencialmente expresso entre os grupos na abordagem 1 (Figura 33). Ademais, o TCONS_00000153P apresentou alta correlação de expressão gênica com o gene próximo ALCAM ($\rho = 0,83$), que também foi diferencialmente expresso entre os grupos na abordagem 1. Também houve alta correlação de expressão gênica com o gene próximo entre TCONS_00007280P e ENSBTAG00000042526 ($\rho = 0,96$), e TCONS_00004904P e BOLA ($\rho = 0,90$), sendo que este último par também apresentou complementariedade significativa (E-valor $< 10^{-6}$ e identidade $> 80\%$, Figura 32).

Já com relação a possível função regulatória dos lncRNAs em *trans*, duas abordagens foram utilizadas: busca por mRNA com alta correlação de expressão gênica com os lncRNA e busca por mRNAs com sequências complementares aos lncRNA. A tabela 12 mostra o número de genes co-expressos com os lncRNAs de cada tecido, sendo que para três deles o conjunto de genes co-expressos apresentou número significativo de conexões entre proteínas e enriquecimento funcional no STRING (Tabela suplementar 16). Os 469 genes co-expressos com o TCONS_00000153P (Figura 34A) apresentaram 508 conexões quando apenas 361 era esperadas ao acaso ($P=1,55 \times 10^{-13}$) e enriquecimento funcional principalmente para termos relacionados à transporte de RNA ($P=7,76 \times 10^{-5}$), spliceossomo ($P=0,01$) e ligação de ribonucleosídeos de purina ($P=0,02$). Já os 235 genes co-expressos com o TCONS_00004881P (Figura 34C) apresentaram 349 conexões quando 153 eram esperadas ao acaso e enriquecimento funcional para termos como ligação à nucleotídeo ($P = 1,11 \times 10^{-6}$), ligação de ribonucleosídeos de purina

($P=1,73 \times 10^{-6}$), ligação à RNA ($P = 8,76 \times 10^{-5}$), ligação de cauda poliA ($P = 2,61 \times 10^{-5}$), atividade de fator de tradução ($P=1,63 \times 10^{-3}$), processo metabólico de proteína celular ($P=0,01$), transporte de mRNA ($P=0,04$), e exportação de proteínas ($P=0,04$). Por fim, os 401 genes co-expressos com o TCONS_00002325M (Figura 34B) apresentaram 860 conexões quando 533 eram esperadas ao acaso e enriquecimento funcional para processo de oxirredução ($P=3,04 \times 10^{-8}$), respiração aeróbica ($P=2,3 \times 10^{-7}$), carregamento de elétrons ($P=0,04$), cadeia respiratória ($P=5,83 \times 10^{-10}$), complexo proteico da membrana mitocondrial interna ($P=2,18 \times 10^{-7}$), fosforilação oxidativa ($P=3,88 \times 10^{-11}$) e ciclo do ácido cítrico ($1,21 \times 10^{-8}$). Interessante notar que quando repetimos o enriquecimento somente com os genes co-expressos negativamente com o TCONS_00002325M, os mesmos termos enriquecem, porém com valores mais significativos: processo de oxirredução ($P=4,17 \times 10^{-18}$), respiração aeróbica ($P=1,49 \times 10^{-12}$), carregamento de elétrons ($P=9,14 \times 10^{-5}$), cadeia respiratória ($P=3,64 \times 10^{-18}$), complexo proteico da membrana mitocondrial interna ($P=2,77 \times 10^{-13}$), fosforilação oxidativa ($P=1,6 \times 10^{-20}$) e ciclo do ácido cítrico ($4,47 \times 10^{-14}$).

Quanto aos mRNAs com sequências complementares aos lncRNA DE, 18 lncRNA foram associados à 211 mRNAs (E-valor $<10^{-6}$ e identidade $>80\%$) sendo alguns deles DE entre os grupos na abordagem 1 ou associados ou reportados na literatura como contendo SNPs associados ao fenótipo. A análise de enriquecimento funcional por tecido não retornou resultado significativo e quando analisados em conjunto, houve enriquecimento para componente integral de membrana ($P=1,45 \times 10^{-3}$).

Figura 32 – Relação de complementariedade entre lncRNA diferencialmente expressos (DE) entre alta e baixa eficiência alimentar (EA) e mRNAs.

Vértices representam complementariedade entre lncRNA e mRNAs (Blastn, E-valor<10⁻⁶ e Identidade>80%) e os de maior espessura indicam correlação de Spearman > |0,7| entre os valores de expressão gênica. Nódulos laranja, verde e vermelho representam lncRNA DE na adrenal, pituitária e músculo, respectivamente. Nódulos com contorno azul representam genes DE na abordagem 1 e nódulos com contorno roxo representam genes reportados pela literatura como contendo SNP associado à EA. Fonte: própria autoria.

Figura 33 - Relação entre lncRNA diferencialmente expressos (DE) entre alta e baixa eficiência alimentar (EA) e mRNA DE entre alta e baixa EA na abordagem 1, por tecido.

Vértices representam alta correlação de Spearman: $> 0,7$ (rosa) e $< -0,7$ (azul). Nódulos laranja, verde e vermelho representam lncRNA DE na adrenal, pituitária e músculo, respectivamente. Fonte: própria autoria.

Figura 34 - Previsão de estrutura secundária plana dos lncRNAs TCONS_00000153P (A), TCONS_00002325M (B), TCONS_00004881P (C) e TCONS_00005426 (D).

6. DISCUSSÃO

6.1. Abordagem 1 – Expressão gênica multitecidual associada à eficiência alimentar

A eficiência alimentar é uma característica complexa, regulada por vários processos biológicos. Assim, a indicação de regiões genômicas associadas a esse fenótipo, bem como genes reguladores e biomarcadores para selecionar animais superiores e direcionar decisões de manejo ainda é um grande desafio. Neste trabalho, dados transcriptômicos de múltiplos tecidos de bovinos Nelore de alta e baixa eficiência alimentar foram analisados através de metodologias robustas de redes de co-expressão, a fim de descobrir processos biológicos que governam essas características e apresentar genes candidatos para serem foco de futuras pesquisas. Nesse sentido, a validação de genes alvo dos principais fatores de transcrição (reguladores chave) através da busca por sítios de ligação comprovou a eficácia da metodologia de construção de redes e priorizou alguns fatores de transcrição como reguladores centrais (AERTS et al., 2010; NAVAL-SÁNCHEZ et al., 2013; POTIER et al., 2014). Além disso, a adição de uma categoria de genes codificadores de proteínas secretadas no plasma na análise de co-expressão destaca genes com potencial para serem explorados como biomarcadores da eficiência alimentar. Fomos capazes de identificar genes relacionados aos principais processos biológicos associado à eficiência alimentar e indicar reguladores chaves, como será discutido a seguir.

Em primeiro lugar, é importante mencionar que os 98 animais utilizados para selecionar os grupos de alta e baixa EA neste estudo foram anteriormente analisados quanto a diversas medidas fenotípicas e moleculares (ALEXANDRE et al., 2015; FONSECA et al., 2018; MOTA et al., 2017; NOVAIS et al., 2018). Observou-se que os grupos de alta e baixa EA apresentaram ganho de peso corporal, rendimento de carcaça e área de olho de lombo semelhantes, porém, animais com baixa EA apresentaram maior ingestão de alimento, maior deposição de gordura, maiores níveis de colesterol sérico e resposta inflamatória hepática, indicada pela análise transcricional de biópsia hepática e comprovada pela análise histopatológica e de GGT sérico (biomarcador de lesão hepática). No presente estudo, a análise simultânea de cinco tecidos distintos revelou uma proeminência do tecido hepático na eficiência alimentar: o fígado apresentou os genes mais conectados na rede, o maior número de genes diferencialmente conectados e maior

número de genes codificadores de proteínas secretadas no plasma, o que, embora possam ser explicados por sua função biológica, são enriquecidos principalmente para termos relacionados à homeostase lipídica e resposta inflamatória. Além disso, os cinco principais reguladores da rede são co-expressos principalmente com genes mais expressos no fígado e também enriquecidos para resposta inflamatória.

A relação entre EA e genes ou vias relacionadas à resposta imune/inflamação e metabolismo lipídico está se tornando cada vez mais evidente, já que estudos recentes também relataram esses processos em bovinos de corte (KARISA; MOORE; PLASTOW, 2014; MUKIIBI et al., 2018; PARADIS et al., 2015; WEBER et al., 2016; ZAREK et al., 2017) e suínos (RAMAYO-CALDAS et al., 2018; VINCENT et al., 2015). Em nosso trabalho anterior (ALEXANDRE et al., 2015), foi proposto que o aumento de lesões hepáticas associadas a maior resposta inflamatória no fígado de animais de baixa EA poderia ser devido ao aumento da lipogênese e/ou infecção bacteriana mais elevada no fígado. Os resultados deste trabalho corroboraram com a segunda possibilidade já que houve o enriquecimento de termos como indução da aglutinação bacteriana e resposta a lipopolissacarídeo, como também a maior detecção de endotoxina sérica em animais de baixa EA. De fato, suínos com baixa EA foram relatados como tendo maior inflamação intestinal, biomarcadores de infiltração neutrofílica e endotoxina sérica aumentada que poderiam estar relacionados ao aumento da infecção bacteriana ou à diminuição da capacidade de neutralizar endotoxinas (MANI et al., 2013). Os autores sugerem que diferenças na população bacteriana poderiam explicar parcialmente o aumento de endotoxinas na circulação, o que também pode ser verdadeiro para bovinos, dado que diferenças na população bacteriana intestinal e ruminal entre animais de alta e baixa EA já foram relatados (MYER et al., 2015, 2016). Além disso, a literatura relata que lipopolissacarídeos (LPS) podem causar maior expressão do hormônio adrenomedulina (ADM) (SHINDO et al., 1998), um gene que foi significativamente mais expresso nos animais de baixa EA deste trabalho. Também foi demonstrado em ratos que a infusão intravenosa de LPS causou a maior expressão de ADM no intestino (íleo), fígado, pulmão, aorta, músculo esquelético e sangue (SHOJI et al., 1995) ao passo que em nosso estudo, a ADM apresentou expressão diferencial em músculo, mas não no fígado.

Contra a invasão de patógenos, uma resposta imune adaptativa rigidamente regulada deve ser desencadeada a fim de permitir que os linfócitos T produzam citocinas ou quimiocinas e que as células B se diferenciem e produzam anticorpos (HERMANN-KLEITER; BAIER, 2014). Sabe-se que esta regulação é fortemente influenciada pelo

nível de expressão e atividade transcricional de vários receptores nucleares, incluindo a família NR2F, que consiste em três receptores órfãos: NR2F1, NR2F2 e NR2F6 (HERMANN-KLEITER; BAIER, 2014). Esses receptores apresentam domínio de ligação ao ligante altamente conservados entre si e entre espécies (PEREIRA; TSAI; TSAI, 2000), e os três são expressos em células do sistema imune adaptativo (HERMANN-KLEITER; BAIER, 2014). Em nosso estudo, o NR2F6 apareceu como o segundo gene regulador mais ligado na rede enquanto os outros membros da família, embora presente em nossos dados de expressão, não foram selecionados por qualquer dos critérios de inclusão, indicando, assim, que eles podem não ser tão relevante em nossas condições. De fato, o NR2F6 parece ser um regulador crítico no sistema imune adaptativo, reprimindo diretamente a transcrição de FT de genes produtores de citocinas em células T efectoras (HERMANN-KLEITER et al., 2008; KLEPSCH; HERMANN-KLEITER; BAIER, 2016). O papel do NR2F6 como regulador chave da resposta inflamatória em nossa rede foi validado a nível de gene pela identificação de domínios de ligação HNF4-NR2F2 (transfac_pro-M01031) como um dos mais enriquecido em genes alvo do NR2F6, devido à alta semelhança entre os sítios de ligação do NR2F2 e NR2F6. Além disso, utilizando dados de regiões abertas de cromatina disponíveis publicamente, fornecemos evidências experimentais da ligação de FT com sítios de ligação altamente similares aos do NR2F6 em células de hepatócitos humanos e bovinos, assim, indicando que os sítios de ligação preditos são funcionais neste tecido.

Outro regulador indicado por nossa análise é o TGFB1, o sexto gene mais conectado na rede de co-expressão e um potencial condutor de alterações da transcrição entre animais de alta e baixa EA no músculo. Este gene já foi previamente apontado como um regulador central da EA em bovinos de corte, através de análise de rede de interação de genes (baseada em PCIT), selecionados através de estudo de associação ampla (GWAS) entre dados genômicos e características ligadas à EA, incluído dados de metabolômica (WIDMANN et al., 2015). No presente trabalho, a busca por sítios de ligação mostrou que os genes co-expressos com o TGFB1 são principalmente enriquecidos para sítios de ligação de genes reguladores da diferenciação muscular como MEF2 e MYOD. De fato, dados disponíveis publicamente mostram que muitos dos genes alvo do TGFB1 foram associados ao MYOD (MULLEN et al., 2011). Sabe-se que as vias de sinalização são um mecanismo efetivo para que as células respondam a estímulos ambientais por meio da expressão de genes reguladores. A via de sinalização do TGFB1 desencadeia a fosforilação dos fatores de transcrição SMAD2/3 que ligam-se a

reguladores nucleares, desencadeando mudanças transcricionais específicas desse tipo celular (MULLEN et al., 2011; SCHMIERER; HILL, 2007). Nas células do músculo esquelético, mioblastos e miotubos, o SMAD3 liga-se ao MYOD1 (MULLEN et al., 2011). A sobreposição entre os genes alvo do MYOD1 e do SMAD3 demonstra a associação significativa entre ambos os genes no músculo esquelético, o que está de acordo com a resposta tecido específica da sinalização do TGFB1 (MULLEN et al., 2011). A porcentagem de sobreposição entre os sítios de ligação previstos e os dados de ChIPseq para MYOD1 (18 e 24,5%) está de acordo com a análise realizada em camundongos em que apenas 20% dos sítios de ligação preditos em miotubos foram de fato sobrepostos por dados de ChIPseq para MYOD (BLUM et al., 2012). Assim, sugere-se que outros FT e/ou modificação de histonas têm um papel fundamental na ligação do MYOD1. Nesse estudo, sítios de ligação em comum entre SMAD3 e MYOD1 para genes alvo conhecidos por seu envolvimento na diferenciação do músculo esquelético foram capturados, tais como as regiões promotoras de ACTA1 e ANKRD1. Também demonstramos que sítios de ligação de MYOD1 são enriquecidas em regiões reguladoras do desenvolvimento muscular em humanos, ratos e bovinos.

De forma geral, mostramos que genes co-expressos com TGFB1 são enriquecidos para sítios de ligação SMAD3/MYOD1, os quais validamos no nível de sítios de ligação, provando não apenas a ligação entre MYOD1 e SMAD3, mas também sua acessibilidade em humanos, camundongos e vacas. Esses resultados corroboram achados em suínos, nos quais acredita-se que o aumento da EA esteja associado à estimulação do crescimento do músculo através de via de sinalização de TGF- β (JING et al., 2015). Finalmente, embora não diretamente co-expresso com o TGFB1, a ocitocina (OXT) foi DE no músculo e mais expresso na alta EA. Mesmo com a falta de conhecimento sobre o seu papel neste tecido, trabalhos anteriores em bovinos mostraram um aumento maciço da expressão de OXT no músculo de bovinos cronicamente expostos a esteroides anabolizantes (JAGER et al., 2011). Ainda não se sabe se a ocitocina sozinha tem atividade anabólica, mas em um contexto em que o crescimento muscular parece estar associado a animais com alta EA, este é um hormônio que merece uma investigação mais aprofundada futuramente.

Dos 13 genes reguladores que são DE entre os grupos, seis estão envolvidos na cadeia respiratória e são mais expressos no grupo com alta EA. Os genes ND1, ND4, ND4L, ND5, ND6 e o ND2, que é DE mas não foi considerado como regulador chave em nossa análise, são subunidades do complexo I da cadeia respiratória da membrana mitocondrial que funciona na transferência de elétrons do NADH para a cadeia

respiratória, enquanto que o ATP8 faz parte do Complexo V e produz ATP a partir do ADP na presença do gradiente de prótons através da membrana. Curiosamente, maior quantidade de proteína mitocondrial CI foi associada com a alta EA por RAMO e KERLEY (2013), enquanto DAVIS, BROOKS e KERLEY (2016) encontraram maiores razões de concentração CI-CII e CI-CIII para o mesmo grupo. Outros estudos demonstraram que animais com alta EA consomem menos oxigênio (CHAVES et al., 2015) e apresentam menores concentrações plasmáticas de CO₂, o que sugere um processo de oxidação diminuído (GONANO et al., 2014). Em geral, a literatura sugere que o ADP mitocondrial tem maior controle da fosforilação oxidativa em indivíduos com alta EA (LANCASTER et al., 2014) e seu aumento na função mitocondrial pode contribuir para a eficiência alimentar (CONNOR et al., 2010). Em suínos, diferenças na função mitocondrial foram relatadas ao analisar transcriptoma muscular (VINCENT et al., 2015), sangue (LIU et al., 2016) e tecido adiposo (LOUVEAU et al., 2016).

Diferenças na taxa metabólica associada a EA têm sido discutidas há algum tempo (HERD; ARTHUR, 2009) e nesse trabalho esse resultado é corroborado pela maior expressão de hormônio estimulante da tireoide beta (TSHB) em animais com alta EA, que tem como função estimular a produção de T₃ e T₄ na tireoide, aumentando assim o metabolismo. O hormônio tireoestimulante (TSH) é inibido pela somatostatina (SST), um hormônio menos expresso nesse grupo e que também apresentou-se diferencialmente conectado entre alta e baixa EA, mostrando-se promissor como foco de futuras pesquisas. Hormônios relacionados ao metabolismo de nutrientes podem ter papel importante na variação da EA entre animais, principalmente os envolvidos no eixo somatotrópico como o hormônio do crescimento (GH), fatores de crescimento semelhante a insulina (IGFs) e suas proteínas ligadoras (IGFBPs) (CANTALAPIEDRA-HIJAR et al., 2018). Nesse sentido, outro gene que se apresentou DE com maior expressão na alta EA e diferencialmente conectado entre os grupos foi o IGFBP1, que também é TS no fígado e secretado no plasma. Esse gene codifica uma proteína que se liga tanto ao IGF1 quando IGF2 circulante no plasma, prolongando a meia vida dessas moléculas e alterando sua interação com receptores de superfície. De fato, o IGF1 já foi apontando pela literatura como biomarcador da EA em bovinos e suínos (BUNTER et al., 2005, 2010; JING et al., 2015; KELLY et al., 2014; NASCIMENTO et al., 2015) por causa de seu papel na estimulação da síntese proteica e da importância do *turnover* de proteínas para EA (CANTALAPIEDRA-HIJAR et al., 2018).

Olhando para os genes DE, outros hormônios podem ser identificados. Os hormônios são proteínas sinalizadoras que são transportadas pelo sistema circulatório para atingir outros órgãos, a fim de regular a fisiologia. A respeito da relação entre EA e outras características produtivas de importância econômica, o FSHB, responsável pela produção de espermatozoides através da ativação das células de Sertoli nos testículos (WALKER; CHENG, 2005), está mais expresso no grupo de baixa EA e é inibido pela folistatina (FST), um gene que foi menos expresso no mesmo grupo. Além disso, em ratos, já foi demonstrado que a secreção de FSH é estimulada pela expressão de somatostatina, que está mais expressa em animais de baixa EA (KITAOKA et al., 1989). Nesse cenário, pode-se argumentar que a seleção para alta EA poderia causar atraso em características reprodutivas, algo que poderia estar relacionado à baixa deposição de gordura nesse grupo, como observado anteriormente (ALEXANDRE et al., 2015; GOMES et al., 2012; SANTANA et al., 2012). De fato, diferenças na composição corporal e no metabolismo podem impactar em características reprodutivas (SHAFFER et al., 2011) e já foi observado que touros eficientes apresentam características de maturidade sexual tardia como diminuição da motilidade do espermatozóide e maior abundância de anormalidades em suas caudas (FONTOURA et al., 2016; MONTANHOLI et al., 2016). Além disso, novilhas de alta EA apresentaram menor deposição de gordura e maturação sexual mais tardia, o que resulta em partos mais tardios quando comparadas a fêmeas de baixa EA (RANDEL; WELSH, 2013; SHAFFER et al., 2011). É importante salientar que animais com baixa EA também apresentam baixa expressão de hormônio anti-mulleriano (AMH) e a queda desse hormônio no soro foi apontada como um excelente marcador do desenvolvimento puberal das células de Sertoli (REY et al., 1993).

Com relação às diferenças no metabolismo lipídico em fenótipos divergentes para EA, o FGF21, um hormônio mais expresso no fígado de animais com alta EA, está associado em humanos à diminuição do peso corporal, triglicerídeos sanguíneos e colesterol LDL, com melhora na sensibilidade à insulina (CHEUNG; DENG, 2014). Esse hormônio é uma hepatocina liberada na corrente sanguínea e um importante regulador do metabolismo de lipídios e de glicose (GIRALT; GAVALDÀ-NAVARRO; VILLARROYA, 2015). Quando selecionamos os primeiros vizinhos desse gene na rede e realizamos uma análise de enriquecimento funcional, de fato encontramos termos relacionados a remodelamento de lipoproteína plasmática, regulação da oxidação de lipoproteínas, efluxo de colesterol, principalmente devido à co-expressão do FGF21 com

as apolipoproteínas APOA4, APOC3 e APOM. No mesmo contexto, o hormônio concentrador de pro-melanina (PMCH) codifica três neuropeptídeos: o neuropeptídeo ácido glicina-glutâmico, o neuropeptídeo ácido glutâmico-isoleucina e o hormônio concentrador de melanina (MCH) sendo o último mais estudado (HELGESON; SCHMUTZ, 2008). A maior expressão do MCH tem sido relacionada a obesidade e resistência à insulina, bem como ao aumento do apetite e metabolismo reduzido em modelos murinos (ITO et al., 2003; LUDWIG et al., 2001). O gene PMCH é mais expresso em animais de baixa EA e nele estão localizados SNPs associados a níveis mais altos de gordura na carcaça e maior escore de marmoreio (HELGESON; SCHMUTZ, 2008; WALTER et al., 2014).

Com essa abordagem de análise de dados, pudemos identificar vários processos biológicos relacionados à eficiência alimentar que corroboram dados da literatura, o que, juntamente com a validação dos principais fatores de transcrição da rede, demonstram a qualidade dos dados e a robustez das análises, dando-nos a confiança para indicar genes candidatos a reguladores ou biomarcadores de animais superiores para esta característica. Os fatores de transcrição NR2F6 e TGFB1 têm papel central no fígado e músculo, respectivamente, através da regulação de genes relacionados com a resposta inflamatória e desenvolvimento muscular e crescimento, dois principais mecanismos biológicos associados a eficiência alimentar. Da mesma forma, hormônios e outras proteínas secretadas no plasma como ocitocina, adrenomedulina, TSH, somatostatina, folistatina, IGFB e o AMH são moléculas interessantes a serem exploradas como potenciais biomarcadores da eficiência alimentar.

6.2. Abordagem 2 – O papel do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal sobre eficiência alimentar em bovinos de corte

Diferente da abordagem 1, esta não se baseou na pré-seleção de genes com base em sua função ou associação prévia com o fenótipo, mas sim na identificação de conjuntos de genes altamente co-expressos nos tecidos do eixo HPA (considerando todos os genes) que apresentam correlação significativa com a CA e/ou CAR, medidas de eficiência alimentar. Ao analisarmos os três tecidos ao mesmo tempo observamos que a co-expressão entre genes do mesmo tecido é tão alta que os módulos não são capazes de representar as possíveis interações entre os diferentes transcriptomas teciduais, de forma que as análises foram refeitas para cada tecido separadamente. Desta maneira, foi possível

identificar vias metabólicas no hipotálamo e pituitária, associadas positivamente à baixa EA, que estão relacionadas principalmente ao sistema de recompensa cerebral.

A medida de EA mais aceita atualmente para seleção de animais, por não ter correlação com ganho de peso e apresentar valores moderados de herdabilidade (ARCHER et al., 1999), é o consumo alimentar residual (CAR), calculado pela diferença entre o consumo alimentar observado e o consumo alimentar predito com base no peso vivo médio metabólico do animal (PVM) e GMD em um determinado período (KOCH et al., 1963). Dessa maneira, o CAR divide o consumo de alimento em porções requeridas para manutenção (PVM) e para produção (GMD), restando uma porção residual que estaria relacionada à verdadeira eficiência metabólica (CREWS JR, 2005). Por definição, o CAR é fenotipicamente independente do GMD o que faz com que os animais de alta e baixa EA não apresentem diferença para essa característica. Nesse contexto, surgem as perguntas: (1) se os animais de alta e baixa EA foram criados desde o nascimento e avaliados sob as mesmas condições ambientais, e apresentam o mesmo ganho de peso, o que faz com que os grupos necessitem comer quantidades diferentes de alimentos para ganhar esse mesmo peso? (2) Os animais de baixa EA são menos eficientes porque apresentam maior ingestão ou ingerem mais porque são menos eficientes? Ambas as perguntas são relacionadas à ingestão de alimentos de forma intrínseca aos animais e desta forma, é fundamental compreender o papel do eixo HPA na ingestão de alimentos entre os grupos. Assim, foi testada a associação dos genes expressos nesses tecidos tanto com CAR quanto com a conversão alimentar (CA). Isso porque apesar da CA não ser uma medida ideal para seleção de animais por apresentar alto potencial genético para peso adulto levando a um maior gasto com energia de manutenção (CREWS JR, 2005), ela é uma medida direta do consumo em relação ao ganho de peso, diferente do CAR que é o resíduo da regressão linear de duas outras medidas. Dessa forma, trabalhar com um fenótipo mais “puro” torna mais eficaz a análise dos resultados com relação as perguntas que queremos responder (ARTEGOITIA et al., 2017).

O eixo HPA é parte importante do sistema neuroendócrino tendo um papel central na regulação de muitos sistemas homeostáticos do organismo, incluindo os sistemas cardiovascular, imune, reprodutivo e nervoso central. Seu papel na regulação do comportamento alimentar e metabolismo é de particular interesse para entendermos porque os animais de baixa EA ingerem mais alimentos e acumulam mais gordura visceral enquanto que mantém o mesmo ganho de peso que os animais de alta EA. Tanto no hipotálamo quanto na pituitária, os módulos identificados como associados à eficiência

alimentar parecem estar relacionados à baixa EA, tendo correlação positiva com o CAR e a CA. Uma possível interpretação destes resultados é que os animais de baixa EA seriam os “alterados” e os de alta EA os “normais” de um ponto de vista fisiológico. Dentre os termos enriquecidos nesses módulos, independente da análise ter sido realizada com todos os tecidos juntos ou cada um separadamente, chama atenção os relacionados à vícios como alcoolismo, sinapse colinérgica, anfetamina, cocaína e morfina, bem como secreção de ácido gástrico e salivar. Esses termos estão de acordo com o esperado para baixa EA (grupo com maior ingestão), já que drogas viciantes e comida palatável estimulam regiões e vias muito semelhantes no cérebro (NIEUWENHUIZEN; RUTTERS, 2008).

No conceito de regulação não homeostática da ingestão alimentar, o sistema de recompensa tem um papel fundamental na atitude dos indivíduos em relação ao alimento, pois, assim como drogas viciantes, a comida palatável age como “reforçador”, influenciando sua própria ingestão (NIEUWENHUIZEN; RUTTERS, 2008). A busca por alimentos e a busca por drogas viciantes requerem a coordenação dos mesmos movimentos e, portanto, seus mecanismos compartilham os mesmos caminhos: ambos estão associados a desejos subjetivos e ambos estão sujeitos à saciedade momentânea, envolvendo circuitos que contribuem de forma importante para a motivação, o reforço e o estabelecimento de hábitos compulsivos (WISE, 2013). Dois processos fisiológicos diferentes, chamados “gostar” (*liking*) e “querer” (*wanting*), determinam o reforço de ingestão gerado pelo alimento, cada um regulado por redes neurais e neurotransmissores diferentes. O processo de “querer” está relacionado a via de sinalização dopaminérgica, também enriquecida nos módulos do hipotálamo e nos genes diferencialmente expressos nesse tecido, e evidências sobre o efeito dessa via na formação de hábitos sugere um mecanismo em comum entre obesidade e vícios (WISE, 2013). Aparentemente, a via de sinalização dopaminérgica está mais relacionada a motivação, levando ao impulso de obter recompensa, do que ao prazer de obtê-la de fato, tornando-a parte de um mecanismo importante de regulação da ingestão (LOVE, 2014). É interessante mencionar que o efeito orexigênico do receptor de dopamina DRD1, presente nos módulos associados à baixa EA no hipotálamo, torna-se consideravelmente predominante na obesidade, levando ao aumento da ingestão calórica (NIEUWENHUIZEN; RUTTERS, 2008). Esse fato é importante já que ao considerar os animais de baixa EA como “alterados” fisiologicamente, por vezes os comparamos à humanos obesos. Já no processo de “gostar”, o sistema de opióides endógenos no núcleo accumbens em interação com o sistema de endocanabióides, parece ter um papel importante, já que ambos estão

relacionados ao comportamento ingestivo e sensação de recompensa (NIEUWENHUIZEN; RUTTERS, 2008). Nesse sentido, a via de sinalização endocanabinóide retrógrada também foi enriquecida nos módulos associados à baixa EA.

Outro importante papel do eixo HPA é coordenar a resposta do organismo a qualquer agente estressor que comprometa o equilíbrio homeostático do organismo, seja ele físico ou emocional (PAPADIMITRIOU; PRIFTIS, 2009). A literatura reporta variações na resposta ao estresse entre animais divergentes para EA (medida pelo CAR) podendo contribuir, juntamente com metabolismo tecidual e *turnover* de proteínas, com 37% da variação na EA, o que torna o estudo desse eixo primordial para a compreensão desse fenótipo (HERD; ARTHUR, 2009). Estudos mais recentes em bovinos mostram associação entre baixa EA, maior nível de cortisol no sangue e temperamento reativo, bem como maior nível de cortisol em resposta a ACTH exógeno, com os animais menos eficientes tendo uma resposta de cortisol mais prolongada (FOOTE et al., 2016a; FRANCISCO et al., 2015; KELLY et al., 2017). Os mesmos resultados foram observados em ovelhas nas quais também foi observado maior nível de ACTH em animais de baixa EA (KNOTT et al., 2008, 2010; ZHANG et al., 2017). Revisões anteriores sobre o assunto descrevem resultados semelhantes para frangos, suínos e camundongos (HERD; ARTHUR, 2009; HERD; ODDY; RICHARDSON, 2004). Nesse contexto, é importante ressaltar que no momento da coleta dos tecidos para esse estudo, os animais estavam em jejum de 24 horas e haviam sido transportados em caminhão para um novo piquete que dá acesso ao abatedouro, todos fatores estressantes para os animais, mesmo que igualmente entre os grupos.

Quando um organismo encontra um evento estressante, que ameaça sua homeostase, uma série de eventos psicológicos, neurológicos e comportamentais acontecem para ajudá-lo a lidar com a situação (HARRIS, 2015). O iniciador das respostas endócrinas do eixo HPA é o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) que é liberado do PVN do hipotálamo (HARRIS, 2015). Um estímulo olfativo, por exemplo, processado pelo sistema olfatório principal e o acessório, pode induzir o PVN a iniciar a secreção de hormônios relacionados ao estresse (STOWERS; CAMERON; KELLER, 2013; TAKAHASHI, 2014). O CRH estimula a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na pituitária, que por sua vez estimula a cascata de eventos que levam a liberação de glicocorticoides, como o cortisol, na adrenal. A liberação de CRH após estresse inibe o apetite, inclusive em camundongos em jejum (CICCOCIOPO et al., 2003). Em algumas situações onde as demandas metabólicas do organismo

geralmente estimulariam a ingestão, a alimentação deve ser suprimida em favor de outros comportamentos. Por isso processos como estresse e reprodução são regulados por neuropeptídeos que também regulam o apetite e, portanto, a ingestão alimentar (PARKER; BLOOM, 2012). Acredita-se que a ativação dessas vias também desencadeia respostas relacionadas a memória, motivação, planejamento, aprendizagem, ação e geração de padrões motores necessários para alimentação (PARKER; BLOOM, 2012).

O ACTH é um peptídeo sintetizado na pituitária a partir de uma molécula precursora maior, chamada pró-opiomelanocortina (POMC). O estímulo para liberação de ACTH é mediado principalmente pela estimulação de adenilato ciclase (AMPc) intracelular e inibido pela ação do SOCS3 (PAPADIMITRIOU; PRIFTIS, 2009), um gene menos expresso na adrenal de animais de baixa EA. O AMPc estimula a liberação de renina e tem como componente importante as purinas, o que pode explicar o enriquecimento de metabolismo de purinas e secreção de renina nos módulos do hipotálamo correlacionado à baixa EA. Outro fator importante para o aumento da resposta celular ao ACTH é a comunicação célula-célula através de *gap junctions*, que foi uma via também enriquecida no hipotálamo, juntamente com a via de sinalização Rap1, igualmente relacionada a junção celular. Apesar de puramente especulativo nesse momento, o enriquecimento das vias de proteólise mediada pela ubiquitina e proteassomo em um módulo majoritariamente de pituitária, considerando a análise conjunta dos três tecidos, pode indicar um maior *turnover* de ACTH nos animais de baixa EA. Isso porque recentemente Sesta et al. (2018) forneceram evidências de que o sistema ubiquitina-proteassoma está envolvido na degradação da POMC em ACTH, sendo a POMC alvo de ubiquitinação, de forma que esse sistema parece representar um meio para controlar a secreção de ACTH. O aumento da produção de ACTH estimula a produção de cortisol na medula da adrenal que junto com catecolaminas, coordenam a resposta de luta ou fuga, que é o primeiro estágio da “síndrome de adaptação geral” ao estresse (PAPADIMITRIOU; PRIFTIS, 2009).

A regulação do eixo HPA é um processo bastante complicado que envolve feedbacks positivos e negativos (PAPADIMITRIOU; PRIFTIS, 2009). A muito se sabe que agentes estressores ativam não somente sistemas neuroendócrinos clássicos, como o que causa elevação do nível de cortisol no plasma, mas também a secreção de ocitocina dos terminais da neuro-hipófise (pituitária) para a corrente sanguínea (NEUMANN, 2002). A ocitocina é um peptídeo circular formado por apenas nove aminoácidos que impacta significativamente uma série de comportamentos sociais e reprodutivos, mas

também é liberada em resposta a estressores físicos e psicológicos (LOVE, 2014). De acordo com a literatura, o aumento na concentração de glicocorticoides na corrente sanguínea como resultado da ativação do eixo HPA atua de volta no hipotálamo ativando neurônios produtores de ocitocina no PVN, levando a inibição do ACTH (NEUMANN, 2002). Respostas a estímulos externos e internos são vitais para a sobrevivência de um organismo, porém, a reatividade a esses estímulos deve ser intrinsecamente regulada de maneira e evitar reações tanto excessivas quanto insuficientes. A via de sinalização de ocitocina, enriquecida tanto no módulo Skyblue3 quanto no Maroon e relacionada à baixa EA tem papel importante no enfrentamento do estresse regulando o eixo HPA através de feedback negativo e influenciando outros mecanismos também envolvidos no enfrentamento do estresse como a via de sinalização de dopamina, endocanabinóide retrógrada e GABA (ácido γ -amino-butyrico), todos enriquecidos nos módulos do hipotálamo associados a baixa EA.

Importante mencionar que a literatura demonstra que o jejum por si só não influencia a produção de ocitocina (MATSUZAKI et al., 2015; ROJKITTIKHUN; UVNÄS-MOBERG; EINARSSON, 1993) e que a indução da saciedade causada por esse neurotransmissor não requer ingestão de alimentos (HO; BLEVINS, 2013). Isso porque os receptores de ocitocina (OTR) são encontrados nos circuitos mesocorticolímbicos e a ativação desses receptores pode influenciar o sistema de recompensa relacionado a motivação de comportamentos como interação social e vício a drogas, e também o incentivo para alimentação (HO; BLEVINS, 2013; LOVE, 2014). Assim, a presença de OTRs em regiões do hipotálamo relacionadas à recompensa sugere que a ocitocina é capaz de inibir a alimentação pela alteração do apetite (HO; BLEVINS, 2013). Além disso, acredita-se que o efeito da ocitocina na comunicação entre vias relacionadas ao estresse e ao sistema de recompensa é mediada pela sinalização de neurônios dopaminérgicos encontrados nos circuitos mesocorticolímbicos (LOVE, 2014).

Sobre os efeitos da modulação da ocitocina na sinalização dopaminérgica, como discutido anteriormente, esta via está relacionada ao processo de “querer”. Assim, neurônios dopaminérgicos também estão envolvidos na resposta a estímulos adversos e estressantes, que bloqueiam a motivação em buscar alimentos (LOVE, 2014). Interessante ressaltar que na abordagem 1 diversos genes relacionados à sinapse dopaminérgica foram mais expressos na baixa EA, como FOS, DRD2, SLC18A2, GNG12 e MAOB. Além disso, relacionado ao possível efeito do estresse no outro processo fisiológico que determina o reforço de ingestão, o processo de “gostar”, estudos

demonstram que os endocanabíoides estão envolvidos no rápido *feedback* gerado pelo aumento de glicocorticóides no eixo HPA, a nível do PVN (PAPADIMITRIOU; PRIFTIS, 2009).

Para evitar efeitos catabólicos e imunossupressores desnecessários causados pelo aumento na secreção de glucocorticóides que levam a diminuição do comportamento ingestivo e reprodutivo, mecanismos de *feedback* precisam ser ativados para regular o eixo HPA e restaurar o funcionamento homeostático hormonal após evento estressante (RIEBE; WOTJAK, 2011). A sinalização de endocanabíoides tem papel fundamental nesse processo regulando domínios relacionados a percepção de medo, ansiedade e enfrentamento do estresse (LUTZ et al., 2015; RIEBE; WOTJAK, 2011). Ela age em regiões distintas do cérebro modulando diversos tipos celulares que em contrapartida executam alterações nas transmissões sinápticas de acordo com o contexto. Isso resulta um ajuste fino dos padrões de atividade neuronais, de forma que acredita-se que essa via de sinalização seja a efetora das alterações sinápticas causadas por corticosteroides e estradiol (LUTZ et al., 2015). A constante exposição a estressores pode levar a alterações fisiológicas e comportamentais de longa duração, ajudando a habituar a atividade do eixo HPA e proteger contra os efeitos deletérios da ativação repetida desse eixo. Evidências indicam que o sistema endocanabíóide desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da habituação fisiológica gerando efeitos psicoemocionais e cognitivos no comportamento dos animais em termos de processos de medo condicionado, ansiedade e memória (RIEBE; WOTJAK, 2011).

Como pode ser observado, dentre os vários núcleos hipotalâmicos envolvidos na regulação do eixo HPA e resposta ao estresse, o PVN se destaca como núcleo integrador desses sinais. O PVN é altamente enervado por inputs GABAérgicos que vem de regiões próximas que são alvo de regiões límbicas do cérebro, permitindo a tradução de sinais inibitórios na modulação do eixo HPA (ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). Dessa forma, é sugerido que a elaboração da resposta ao estresse envolve a modulação GABAérgica no PVN, principalmente no caso de estresse agudo (HERMAN; CULLINAN, 1997; HERMAN; MUELLER; FIGUEIREDO, 2004; PURDY et al., 1991; SKILBECK; JOHNSTON; HINTON, 2010). Além disso, evidências crescentes indicam que o aumento do CRH leva a ação de neurônios serotoninérgicos que atuam através de receptores de serotonina, GABA e glutamato modulando o enfrentamento do estresse (CHAOULOFF; BERTON; MORMÈDE, 1999; PUGLISI-ALLEGRA; ANDOLINA, 2015). Todos os estímulos gerados no hipotálamo atuam diretamente na pituitária que

reage produzindo hormônios que são liberados na corrente sanguínea. Nossos resultados indicam maior atividade celular e produção proteica na pituitária dos animais da baixa EA, estando os módulos significativos relacionados tanto à transcrição de RNA e tradução, processamento e transporte de proteínas, quanto à degradação proteossomal mediada por ubiquitina.

É surpreendente que módulos de genes associados a animais de baixa EA, que são o grupo que consome mais alimento, apresentem enriquecimento para algumas vias com efeito anoréxico. Porém, é necessário ressaltar o caráter tempo-específico da expressão gênica, principalmente em se tratando do sistema endócrino, que está diretamente relacionado a respostas adaptativas do indivíduo em relação ao ambiente. Diante disso, apesar de ambos os grupos estarem submetidos ao mesmo estresse no momento do abate, a reação mais acentuada do grupo de baixa EA, evidenciada pelo enriquecimento de termos como “resposta ao estresse” e “resposta de medo”, está de acordo com os relatos da literatura e os mecanismos previstos como responsáveis por influenciar esse fenótipo. Apesar da resposta ao estresse agudo ativar mecanismos de bloqueio do apetite, o envolvimento da via de sinalização de endocanabinóide retrógrada sugere a habituação à atividade do eixo HPA. A liberação de glicocorticoides do córtex da adrenal tem um papel importante na coordenação do ritmo circadiano e, mediadores do eixo HPA influenciam direta e indiretamente tanto o sistema de ritmo circadiano quando as regiões do cérebro responsáveis pelo controle da ingestão de alimentos (BLASIAK et al., 2017). Em situações em que outros mecanismos não se sobressaem ao efeito dos glicocorticoides, essas moléculas são, na verdade, orexigênicas, levando ao aumento da ingestão de alimentos palatáveis (BAZHAN; ZELENIA, 2013). A elevação prolongada dos níveis de glicocorticoides leva ao aumento do consumo através da inibição do CRH e estimulação da expressão de NPY (BLASIAK et al., 2017). De fato, sabe-se que ingerir alimentos altamente palatáveis ou com altas calorias reduz os efeitos do estresse através do estímulo do sistema de recompensa e leva à obesidade em humanos (BAZHAN; ZELENIA, 2013).

Com essa abordagem, podemos indicar o sistema de recompensa do hipotálamo como responsável por mediar a maior ingestão observada nos animais de baixa eficiência, o que sugere que os animais são menos eficientes porque tem maior incentivo para a ingestão de alimentos. O sistema de recompensa hipofisário deve ser foco de novas pesquisas no intuito de validar seu papel regulatório na eficiência alimentar e determinar se ele está ou não relacionado à resposta ao estresse em bovinos.

6.3. Abordagem 3 - Identificação de RNAs longos não codificadores em múltiplos tecidos de bovinos Nelore e sua associação com a eficiência alimentar

O número crescente de dados de sequenciamento de nova geração e desenvolvimento da biologia computacional têm tornado evidente o papel regulatório dos lncRNAs nos processos biológicos, podendo ser essenciais para compreensão mais profunda da variação fenotípica de características complexas em animais de produção (WEIKARD; DEMASIUS; KUEHN, 2016). Nesse experimento, utilizamos dados de transcriptômica de cinco tecidos (hipotálamo, pituitária, adrenal, músculo e fígado) de 18 bovinos Nelore extremos para EA para identificar e caracterizar lncRNAs diferencialmente expressos entre os grupos. A caracterização funcional dos lncRNA é difícil, uma vez que existe baixa conservação entre espécies e sua função por vezes é determinada pela sua estrutura tridimensional (SIGNAL; GLOSS; DINGER, 2016). Dessa forma, utilizamos estratégias diferentes para atribuir função aos 30 lncRNA DE encontrados na pituitária, adrenal e músculo e entender melhor o papel dessas moléculas com relação à EA.

Ao nosso conhecimento, não existem trabalhos na literatura associando lncRNAs à eficiência alimentar de bovinos porém, trabalhos recentes identificaram novos lncRNA a partir de dados de RNAseq relacionados à lactação (ZHENG et al., 2018), mastite (TONG et al., 2017), diferenciação de adipócitos (LI et al., 2016) e desenvolvimento de músculo esquelético (SUN et al., 2016). Além disso, dois trabalhos investigaram a presença de lncRNA em múltiplos tecidos de bovinos (KERN et al., 2018; KOUFARIOTIS et al., 2015). Esses dois trabalhos encontraram 7235 e 16336 novos lncRNA utilizando oito e 18 tecidos, respectivamente, enquanto que nosso trabalho identificou 9323 novos lncRNA utilizando apenas cinco tecidos. Podemos especular que o maior número relativo de novos lncRNA encontrados em nosso trabalho se deve ao fato de termos representado uma maior variabilidade genética, utilizados 18 animais diferentes, enquanto os outros trabalhos usaram 1 ou 2 indivíduos. Apesar disso, quando observamos o número de lncRNA expressos por tecido, que ficou ao redor de 1200 a 2000 transcritos, percebemos que os valores são comparáveis aos encontrados em trabalhos que avaliaram os tecidos/células individualmente, como glândula mamária ou cultivo de adipócitos (LI et al., 2016; ZHENG et al., 2018).

O filtro que mais excluiu transcritos foi o que avalia a presença de ORFs. Apesar da presença de START e STOP códon não garantir a tradução de uma proteína funcional, é de extrema importância que essa possibilidade seja descartada com relação aos lncRNAs. O filtro que menos descartou transcritos foi o CPC que usa metodologias de *machine learning* para buscar novamente por ORFs e sequências homólogas a proteínas conhecidas e foi utilizado para garantir que os outros filtros haviam sido eficientes e excluir qualquer transcrito que ainda tivesse potencial de codificação. No total, 59% dos transcritos identificados como lncRNAs apresentaram homologia com a base de lncRNAs de bovinos, o que por um lado indica eficiência na identificação de lncRNAs, mas por outro reflete um déficit na anotação dessas moléculas, principalmente considerando diferenças entre as sub-espécies *taurus* e *indicus*, já que a maior parte dos experimentos para caracterização de lncRNA foi realizada em raças taurinas (KERN et al., 2018; KOUFARIOTIS et al., 2015). Dado o papel regulatório dessa classe de RNAs e sua aparente falta de conservação entre espécies (WEIKARD; DEMASIUS; KUEHN, 2016), é esperado que diferenças importantes existam entre bovinos zebuínos e taurinos, principalmente com relação a respostas adaptativas.

Quanto à classificação dos lncRNAs identificados por categoria, a mais representada é de lincRNA (intergênicos), representando quase 80% dos lncRNAs, seguida dos com sobreposição à gene conhecido na fita oposta (10%). Porém, quando comparamos a posição dos lncRNAs com a anotação contendo genes preditos, além da porcentagem de lincRNA cair para quase metade (42%), os lncRNAs classificados como novas isoformas passam de 3% para 21%. Além disso, os transcritos de íntrons de genes conhecidos, que quase não estavam representados, aparecem em 9% dos lncRNAs, e 3% se sobrepõe exatamente com os genes preditos. Isso demonstra que, de fato, diversos genes preditos no genoma bovino apresentam expressão gênica, e que uma parte importante do genoma ainda precisa ser adequadamente anotada. Por outro lado, a presença da maior parte dos lncRNA em regiões intergênicas era esperada e está de acordo com o observado em diversos tecidos de bovinos e outras espécies de produção (KERN et al., 2018; KOUFARIOTIS et al., 2015).

Do total de lncRNAs identificados, 3542 apresentaram expressão suficiente entre os tecidos para serem testados para expressão diferencial e destes, apenas 18% foram comuns aos cinco tecidos, o que está de acordo com o caráter tecido-específico esperado para esses RNAs (DENIZ; ERMAN, 2017; WEIKARD; DEMASIUS; KUEHN, 2016). Além disso, nossos resultados estão de acordo com KERN et al. (2018) que observou

maior número de lncRNA tecido-específicos no fígado. KOUFARIOTIS et al. (2015) também verificou quantidade decrescente de novos transcritos no fígado, adrenal e músculo, nessa ordem, ao avaliar 18 tecidos bovinos. Dentre os tecidos que apresentaram maior número de lncRNA em comum estão os do eixo HPA que apresentaram 253 transcritos expressos nos três tecidos. Esse fato pode estar relacionado a regulação da função endócrina exercida em comum por esse eixo.

Foram identificados 30 lncRNAs DE entre alta e baixa EA e é interessante notar que apesar de seis deles serem considerados isoformas de genes conhecidos, nenhum apresentou expressão gênica correlacionada com seu gene associado (quantificado considerando todas as isoformas). O único lncRNA expresso de íntron, o TCONS_00005461A, também não apresentou correlação com seu gene associado, assim como os cinco lincRNAs (intergênicos), como esperado. Por outro lado, alguns genes em outras classes apresentaram correlação com seus genes associados ou genes próximos. A relação dos lncRNAs com outros genes pode ser útil como filtro inicial para procurar por atividades regulatórias e, nesse sentido, a posição genômica pode ser usada como guia para abordagens baseadas em *guilty-by-association* (SIGNAL; GLOSS; DINGER, 2016). Assim, correlações positivas, como é o caso das encontradas nesse experimento para genes próximos (*cis*), podem indicar relações regulatórias positivas ou simplesmente que ambos os genes estão sob a mesma regulação epigenética (SIGNAL; GLOSS; DINGER, 2016). Neste ponto, não somos capazes de distinguir entre as duas possibilidades e contamos com diferentes abordagens para indicar lncRNAs de interesse para futuros estudos.

Dos 10 lncRNAs DE com sobreposição com éxon de gene conhecido, dois apresentaram expressão correlacionada com seu gene associado, o TCONS_00006825P e o TCONS_00004881P. O TCONS_00006825P, mais expresso na alta EA, não apresentou similaridade com lncRNA presente na base de dados NONCODE e apresentou tanto correlação quanto complementariedade com o gene TMEM176A que tem função pouco descrita e parece estar associado à supressão tumoral (GAO et al., 2017; WANG et al., 2017). Já o TCONS_00004881P, mais expresso na baixa EA, apresentou similaridade com o lncRNA NONSUST023300.1 descrito em suínos e tanto correlação quanto complementariedade com o gene SRSF3. O SRSF3 é um fator de *splicing* de pré-mRNA e parte constituinte do spliceossomo, apresentando um domínio de reconhecimento de RNA e um domínio para ligação com outras proteínas (STELZER et al., 2016). Parece também ser importante para a exportação do mRNA do núcleo e sua

tradução. Somado a isso, os outros 235 genes co-expressos com o TCONS_00004881P apresentaram enriquecimento para termos relacionados a ligação à RNA e transporte de mRNA, além de metabolismo, transporte e exportação de proteínas. Esse resultado está de acordo com o encontrado para pituitária na abordagem 2, onde módulos com funções semelhantes (transcrição e tradução) foram associados à baixa EA.

Outros dois lncRNA DE, com sobreposição com éxon de gene conhecido, apresentaram correlação com gene próximo: o TCONS_00004904P e o TCONS_00000153P. O TCONS_00004904P, mais expresso na alta EA, apresentou similaridade com o NONBTAT029582.1 descrito em bovino e tanto correlação quanto complementariedade com o gene BOLA. O BOLA codifica o MHC de classe I que está envolvido na resposta imune contra antígenos, através da ligação com peptídeos gerados a partir de degradação citoplasmática de proteínas pelo proteassomo. Esses genes, além de estarem em região de QTL para espessura de gordura subcutânea (característica que apresentou diferença entre alta e baixa EA -ALEXANDRE et al., 2015), também estão em região de seis QTLs para IgG. Apesar de estar além das pretensões desse experimento discutir diferenças de resposta imune nos animais de alta e baixa EA, de fato os genes DE na pituitária apresentaram enriquecimento para processamento e apresentação de antígenos (abordagem 2) e já foi indicado pela literatura a possibilidade dos animais diferirem nesse sentido (PARADIS et al., 2015; SALLEH et al., 2017). Já o TCONS_00000153P, mais expresso na baixa EA, apresentou similaridade com um lncRNA descrito em humanos, o NONHSAT194263.1 e apresentou correlação com o gene próximo ALCAM que foi diferencialmente expresso entre a alta e a baixa EA na abordagem 1. Além disso, apresentou correlação positiva com quatro genes DE identificados na abordagem 1 (WIF1, HTR1F, PCSK2 e CAV1) e negativa com um (GAS1). O ALCAM é também chamado de molécula de adesão de leucócito ativado (CD166) e é um receptor de imunoglobulina relacionado a ativação de célula T, assim como o CAV1 (STELZER et al., 2016). Além disso, promove orientação e crescimento de axônios que crescem preferencialmente em superfícies que contém a proteína codificada por esse gene. Interessante notar que o GAS1, único gene negativamente correlacionado, está associado com supressão de crescimento. O HTR1F é um receptor de serotonina, assim como o HTR5A que foi encontrado na abordagem 2 em um módulo do hipotálamo associado à baixa EA. A serotonina é um neurotransmissor importante no sistema nervoso central principalmente associado a inibição do apetite, regulação da temperatura corporal e função cognitiva. Também intervém em outros

neurotransmissores como dopamina e noradrenalina relacionados com angústia, ansiedade, medo e agressividade (CHAOULOFF; BERTON; MORMÈDE, 1999). Por fim, o PCSK2 é uma convertase relacionada à ativação proteolítica de hormônios polipeptídios e precursores de neuropeptídios (STELZER et al., 2016). Considerando todos os genes correlacionados ao TCONS_00000153P, houve enriquecimento funcional para transporte de RNA e spliceossomo, em concordância com os módulos identificados nesse tecido na abordagem 2 e associados à baixa EA.

Oito lncRNA DE apresentaram sobreposição com gene conhecido na fita oposta sendo que um deles, o TCONS_00007280P, apresentou correlação com gene próximo, e o TCONS_00002325M apresentou correlação com seu gene associado. O TCONS_00007280P, mais expresso na alta EA, apresentou alta correlação positiva (0,96) com o gene ENSBTAG00000042526, também identificado como SNORD28, um *small nucleolar* RNA aparentemente responsável por guiar a metilação sítio específica da ribose de RNA ribossomal (TYCOWSKI et al., 1996). Já o TCONS_00002325M, mais expresso na baixa EA, apresentou correlação com seu gene associado SESN3 que também foi identificado como diferencialmente expresso entre alta e baixa EA na abordagem 1. Além disso, apresentou correlação positiva ABK2, ACTC1 e PVALB e negativa com IGFBP6, todos DE na abordagem 1 no tecido muscular. Este foi o único lncRNA encontrado em região de QTL para EA medida pela conversão alimentar e considerando todos os genes correlacionados, foi identificado enriquecimento para diversos termos relacionados à respiração celular. O SESN3 codifica para uma proteína induzida por estresse relacionada a redução de espécies reativas de oxigênio intracelular e também requerida para regulação na glicose sanguínea, resistência à insulina e armazenamento de lipídeos na obesidade (STELZER et al., 2016). Concordantemente, a alfa actina (ACTC1) de fato já foi associada à diferença de EA relacionada à produção de energia mitocondrial e estresse oxidativo (KEEL et al., 2018). Essa provável maior atividade celular no músculo de animais de baixa EA pode estar associada ao maior *turnover* de proteínas esperado nesse grupo, que leva ao maior gasto com energia de manutenção (CASTRO BULLE et al., 2007; HERD; ARTHUR, 2009). Reforçando esses achados, na abordagem 1 indicamos o TGFB1 como um importante regulador das diferenças entre alta e baixa EA no músculo, sendo co-expresso com genes relacionados ao desenvolvimento muscular. Por fim, o TCONS_00002325M, que apresentou alta homologia com o lncRNA NONBTAT006734.2 identificado em bovinos, apresentou sítio de ligação para vários miRNA, dentre eles o miR-101, miR-29C e miR1271. Interessante notar que esses

miRNA se apresentaram diferencialmente expressos em suínos avaliados para EA, sendo os dois primeiros menos expressos na baixa EA, em concordância com a função de “esponjas” de miRNA exercida pelos lncRNA (JING et al., 2015). Em desacordo, porém, o miR-1271 apresentou maior expressão na baixa EA.

Considerando todos os miRNA com sítio de ligação em lncRNA DE na pituitária, é interessante notar que o termo mais enriquecido, “processo catabólico de proteínas dependente de ubiquitina”, está de acordo com o módulo de pituitária enriquecido para “proteólise mediada por ubiquitina” na abordagem 2, quando avaliamos todos os tecidos do eixo HPA em conjunto. Já com relação à adrenal, o lncRNA DE TCONS_00005426A chama atenção por apresentar correlação negativa com oito genes DE na abordagem 1 e correlação positiva com um gene DE. Este lncRNA foi mais expresso na baixa EA, é isoforma de um gene predito e apresentou alta homologia com o NONBTAT015414.2, descrito em bovinos.

De forma geral, esse estudo encontrou 30 lncRNA DE entre alta e baixa EA e destacou alguns deles, principalmente o TCONS_00000153P, TCONS_00004881P, TCONS_00002325M e TCONS_00005426A, que parecem estar relacionados a funções anteriormente descritas como associadas a este fenótipo, sendo genes candidatos como reguladores da eficiência alimentar.

6.4. Discussão final

Neste trabalho, partimos de resultados e hipóteses geradas anteriormente, que se iniciaram com a avaliação de 98 bovinos Nelore de onde foram selecionados indivíduos extremos para eficiência alimentar medida através do CAR. Foi observado que os animais de baixa EA apresentaram maior consumo de alimento, maior deposição de gordura, maiores níveis de colesterol sérico e resposta inflamatória hepática, indicada pela análise transcricional de biópsia hepática e comprovada por análise histopatológica e de GGT sérico (biomarcador de lesão hepática). Por outro lado, não foram verificadas diferenças quanto a ganho de peso, rendimento de carcaça, peso dos principais cortes, além de também não ter sido observada diferença de idade entre os animais avaliados. Foi então proposto naquele momento que lesões hepáticas em animais de baixa EA ocorreriam em decorrência do estresse gerado por sobrecarga no metabolismo lipídico e/ou devido a maior infecção bacteriana causada pela maior ingestão de alimentos nesse grupo. Considerando os resultados obtidos com a análise de biópsia hepática e sabendo que a EA é uma característica determinada por diferentes processos biológicos, propusemos neste trabalho analisar o transcriptoma de cinco tecidos (hipotálamo, pituitária, adrenal, fígado e músculo) desses animais extremos para EA, com o objetivo de gerar uma compreensão sistêmica da eficiência alimentar. Para tanto, primeiramente avaliamos conjuntamente os cinco tecidos utilizando de critérios de inclusão para construção de uma rede de co-expressão. Em seguida, analisamos somente os tecidos do eixo HPA sem pré-seleção de genes com base em conhecimento disponível na literatura. Por fim, utilizamos os dados de RNAseq para identificar lncRNAs e testar sua associação e possível papel na regulação da EA. A figura 35 resume os principais achados e questões levantadas em ambos os trabalhos.

Dentre os tecidos analisados o fígado parece ter uma importância central, tendo sido destacado na análise de co-xpressão envolvendo os cinco tecidos. Além disso, foi confirmada a associação de metabolismo lipídico e resposta inflamatória com a baixa EA, descrita em nosso experimento prévio com biópsia hepática. A detecção de maior nível de endotoxina sérica em animais de baixa EA reforça a hipótese de que a maior ingestão de alimentos desse grupo leva a lesões na parede do rumem e migração de bactérias pela corrente sanguínea. Porém, não podemos descartar que a diferença na população bacteriana intestinal já descrita na literatura para animais divergentes para EA também podem contribuir para essa infecção bacteriana, já que aumento de endotoxinas em

animais de baixa EA também foi observado em suínos. Outra possibilidade é que os animais de baixa EA tenham maior suscetibilidade à infecção bacteriana e/ou menor capacidade de neutralizar endotoxinas. Nesse contexto, o receptor nuclear NR2F6 foi apontado como regulador central das diferenças hepáticas entre animais de alta e baixa EA.

Diferenças na função mitocondrial já haviam sido associadas à EA pela literatura e foram confirmadas pela expressão diferencial de genes ligados à cadeia respiratória com maior expressão na alta EA. Esses genes também foram indicados como reguladores da rede de co-expressão gênica, tendo função central na regulação de vários outros genes. Em concordância, genes relacionados ao metabolismo de nutrientes como o TSH e IGFBP1 também foram mais expressos na alta EA indicando metabolismo energético mais elevado nesse grupo. Por outro lado, o maior *turnover* de proteínas no músculo de animais de baixa EA vem sendo discutido na literatura como causa do maior “desperdício” energético nesse grupo e, nesse sentido, o lncRNA TCONS_00002325M, mais expresso no músculo de animais de baixa EA e com alta homologia com o NONBTAT006734.2, parece estar relacionado à respiração celular e metabolismo mitocondrial, o que pode indicar um papel regulatório no *turnover* proteico no músculo. Ele foi o único lncRNA encontrado em região de QTL para EA medida pela conversão alimentar. Além disso, nesse estudo indicamos a via de sinalização do TGF- β como mediadora das diferenças no músculo de animais divergentes para EA.

Apesar de nosso estudo não trazer grandes esclarecimentos nesse sentido, não podemos deixar de mencionar a preocupação com a relação EA - deposição de gordura - precocidade sexual. Aqui, indicamos que de fato animais menos eficientes depositam mais gordura e apresentam expressão mais elevada de hormônios relacionados ao desenvolvimento puberal como FSH e o AMH, indicativos de maior precocidade sexual. Também indicamos o FGF21 como um gene central na regulação do peso corporal, estando associado à alta EA e, portanto, à menor deposição de gordura. No mesmo contexto, a maior expressão do MCH nos animais de baixa EA parece estar relacionada a maior deposição de gordura observada nesse grupo.

Com relação ao papel do eixo HPA na regulação da EA o hipotálamo se destaca por apresentar diversas vias relacionadas à vícios e associadas à baixa EA. A atitude dos indivíduos com relação a vícios e a comida palatável é muito semelhante e o enriquecimento dessas vias parece indicar porque os animais menos eficientes consomem mais alimentos: maior ativação do centro de recompensa no cérebro. O que não está claro

é se existe outro mecanismo por trás da regulação do centro de recompensa. Nesse sentido, algumas das vias enriquecidas no hipotálamo, como a de sinalização de oxitocina e de endocanabinóides, parecem apontar para resposta de adaptação ao estresse mais proeminente nos animais de baixa EA, o que poderia estar associada à recorrência da ativação dessas vias.

Já na pituitária, a baixa EA parece estar relacionada à maior transcrição e tradução, bem como à maior degradação proteica mediada por ubiquitina. Esse foi o tecido com maior número de lncRNA DE e alguns podem ser destacados. TCONS_00004881P é mais expresso na pituitária de animais de baixa EA, apresentou similaridade com o lncRNA NONSUST023300.1 e parece estar relacionado aos processos de transcrição e tradução, em concordância com os resultados da análise de mRNA desse tecido. Da mesma maneira o TCONS_00000153P, mais expresso na baixa EA e similar ao NONHSAT194263.1, parece estar relacionado a transporte de RNA e spliceossomo, ativação proteolítica de hormônios polipeptídios e precursores de neuropeptídios, via de sinalização de serotonina, além de poder estar relacionado à ativação de célula T. Já o TCONS_00004904P, mais expresso na pituitária de animais de alta EA, apresentou similaridade com o NONBTAT029582.1 e parece estar envolvido na resposta imune contra antígenos estando em região de seis QTLs para IgG. De fato, os genes DE na pituitária apresentaram enriquecimento para processamento e apresentação de antígenos e diferenças na suscetibilidade a patógenos já foi indicada na literatura como um dos processos biológicos que podem estar envolvidos nas diferenças de EA. Por fim, considerando todos os miRNA com sítio de ligação em lncRNA DE na pituitária, encontramos processo catabólico de proteínas dependente de ubiquitina como função enriquecida, em concordância com os resultados analisando mRNA.

Por fim, cabe uma observação sobre os resultados da análise de lncRNA. Foi possível perceber, tanto pela sobreposição dos lncRNAs com genes "preditos" (mas que ainda não foram validados) quanto pela porcentagem de similaridade (59%) com a base de dados de ncRNAs, que grandes esforços ainda são necessários no sentido de identificar, anotar e caracterizar essas moléculas. Apesar disso, existe um grande potencial de exploração desses transcritos como reguladores de características produtivas, já que fomos capazes de identificar 30 lncRNA DE na hipófise, pituitária e músculo de animais divergentes para a EA.

Figura 35 – Resumo das características associadas à baixa eficiência alimentar em nosso estudo anterior (Alexandre et al., 2015) e no atual.

Características em azul foram observadas no experimento anterior e as em vinho são perguntas geradas anteriormente. Características em verde foram observadas neste trabalho e em laranja são novas perguntas geradas. Fonte: própria autoria.

7. CONCLUSÃO

Animais de baixa EA parecem ter várias vias associadas ao centro de recompensa no hipotálamo mais ativas, que podem ou não ter relação com a maior resposta ao estresse observada na literatura para esse grupo, levando à maior ingestão de alimentos. Assim como maior nível de estresse pode causar diminuição na resposta imune do organismo tornando-o mais susceptível à patógenos, maior ingestão de alimentos concentrados pode causar acidose que leva a lesões na parede do rúmen e possibilitam a migração de bactérias pelo sangue, indicada pela maior presença de endotoxinas no soro desse grupo de animais. Não está claro qual desses motivos pode estar associado com a maior resposta inflamatória observada no fígado de animais de baixa EA, que parece ter como regulador central o NR2F6. Além disso, a aparente maior atividade nas células musculares dos animais de baixa EA pode estar ligada a um maior gasto energético, ou seja, menor eficiência, e é possível que esse processo seja mediado pelo TGFB1. A análise transcriptômica é eficiente para apontar processos e genes regulatórios de características importantes como a EA, principalmente com a ajuda de abordagem baseada em co-expressão, que aponta resultados que não seriam identificados apenas por expressão diferencial. Porém, nossos dados não possibilitaram um claro entendimento da interação entre diferentes tecidos na determinação da EA. Estudos delineados para testar as hipóteses levantadas nessa tese são necessários, como forma de validação, principalmente com relação ao papel regulatório de alguns fatores de transcrição e lncRNAs destacados nesse trabalho.

REFERÊNCIAS

- AERTS, S. et al. Robust target gene discovery through transcriptome perturbations and genome-wide enhancer predictions in drosophila uncovers a regulatory basis for sensory specification. **PLoS Biology**, San Francisco, v. 8, n. 7, p. e-1000435, 2010.
- AL-HUSSEINI, W. et al. Expression of candidate genes for residual feed intake in Angus cattle. **Animal Genetics**, Chichester, v. 45, n. 1, p. 12-9, Feb. 2014.
- ALBERTS, B. et al. **Molecular biology of cell**. 5th. ed. New York: Garland Science, 2008.
- ALEXANDRE, P. A. Caracterização do perfil de expressão gênica hepática global associada à eficiência alimentar em bovinos Nelore. Dissertação (Mestrado em Zootecnia). Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo. Pirassununga, p.143, 2015.
- ALEXANDRE, P. A. et al. Liver transcriptomic networks reveal main biological processes associated with feed efficiency in beef cattle. **BMC Genomics**, London, v. 16, n. 1, art. 1073, 2015.
- ANDERS, S.; PYL, P. T.; HUBER, W. HTSeq - a python framework to work with high-throughput sequencing data. **Bioinformatics**, Oxford, v. 31, n. 2, p. 166-9, Sept. 2015.
- ARCHER, J. A. et al. Optimum postweaning test for measurement of growth rate, feed intake, and feed efficiency in British breed cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 75, n. 8, p. 2024-32, Aug. 1997.
- ARCHER, J. A. et al. Potential for selection to improve efficiency of feed use in beef cattle: a review. **Australian Journal of Agricultural Research**, Clayton, v. 50, n. 2, p. 147-61, 1999.
- BACKES, C. et al. MiEAA: MicroRNA enrichment analysis and annotation. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 44, n. W1, p. W110-W116, 2016.
- BALDASSINI, W. A. et al. Proteomic investigation of liver from beef cattle (*Bos indicus*) divergently ranked on residual feed intake. **Molecular Biology Reports**, Dordrecht, Sept. 2018. [Epub ahead of print].
- BAR-YAM, Y. **Concepts: power law**. Disponível em: <<http://www.necsi.edu/guide/concepts/powerlaw.html>>. Acesso em: 10 set. 2018.
- BASARAB, J. A. et al. Residual feed intake and body composition in young growing cattle. **Canadian Journal of Animal Science**, Ottawa, v. 83, n. 2, p. 189-204, June. 2003.
- BATISTA, P. J.; CHANG, H. Y. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. **Cell**, Cambridge, v. 152, n. 6, p. 1298-307, 2013.
- BAZHAN, N.; ZELENKA, D. Food-intake regulation during stress by the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. **Brain Research Bulletin**, Philadelphia, v. 95, p. 46-53, 2013.

BLASIAK, A. et al. Interactions of circadian rhythmicity, stress and orexigenic neuropeptide systems: Implications for food intake control. **Frontiers in Neuroscience**, Lausanne, v. 2017, n. 11, art. 127, 2017.

BLUM, R. et al. Genome-wide identification of enhancers in skeletal muscle: the role of MyoD1. **Genes & Development**, Woodbury, v. 26, n. 24, p. 2763-2779, 2012.

BOLORMAA, S. et al. Genome-wide association studies for feedlot and growth traits in cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 89, n. 6, p. 1684-97, June. 2011.

BREITLING, R. What is systems biology? **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 1, art. 9, May. 2010.

BUNTER, K. L. et al. Insulin-like growth factor-I measured in juvenile pigs is genetically correlated with economically important performance traits. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, Clayton, v. 45, n. 8, p. 783, Sept. 2005.

BUNTER, K. L. et al. Selection to reduce residual feed intake in pigs produces a correlated response in juvenile insulin-like growth factor-I concentration1. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 88, n. 6, p. 1973-1981, June. 2010.

CAMACHO, C. et al. BLAST+: architecture and applications. **BMC Bioinformatics**, London, v. 10, n. 1, art. 421, Jan. 2009.

CANTALAPIEDRA-HIJAR, G. et al. Review: biological determinants of between-animal variation in feed efficiency of growing beef cattle. **Animal**, Cambridge, p. 1-15, Aug. 2018. [Epub ahead of print].

CAO, P. et al. Statin-induced muscle damage and atrogen-1 induction is the result of a geranylgeranylation defect. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, Bethesda, v. 23, n. 9, p. 2844-2854, 2009.

CASTRO BULLE, F. C. P. et al. Growth, carcass quality, and protein and energy metabolism in beef cattle with different growth potentials and residual feed intakes. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 85, n. 4, p. 928-36, Apr. 2007.

CHAOULOFF, F.; BERTON, O.; MORMEDE, P. Serotonin and stress. **Neuropsychopharmacology**, London, v. 21, p. 28S-32S, Aug. 1999. 2 Supplement.

CHAVES, A. S. et al. Relationship of efficiency indices with performance, heart rate, oxygen consumption, blood parameters, and estimated heat production in Nellore steers. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 93, n. 10, p. 5036-46, Oct. 2015.

CHEN, Y. et al. Global gene expression profiling reveals genes expressed differentially in cattle with high and low residual feed intake. **Animal Genetics**, Chichester, v. 42, n. 5, p. 475-90, Oct. 2011.

CHEUNG, B. M.; DENG, H. B. Fibroblast growth factor 21: a promising therapeutic target in obesity-related diseases. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, London, v. 12, n. 6, p. 659-666, 2014.

CHO, D. Y.; KIM, Y. A.; PRZYTICKA, T. M. Chapter 5: Network biology approach to complex diseases. **PLoS Computational Biology**, San Francisco, v. 8, n. 12, p.

e1002820, Jan. 2012.

CICCOCIOPPO, R. et al. The bed nucleus is a neuroanatomical substrate for the anorectic effect of corticotropin-releasing factor and for its reversal by nociceptin/orphanin FQ. **The Journal of Neuroscience**: the official journal of the Society for Neuroscience, Washington, v. 23, n. 28, p. 9445-51, Oct. 2003.

CONNOR, E. E. et al. Enhanced mitochondrial complex gene function and reduced liver size may mediate improved feed efficiency of beef cattle during compensatory growth. **Functional & Integrative Genomics**, Heidelberg, v. 10, n. 1, p. 39-51, Mar. 2010.

CREWS JR, D. H. Genetics of efficient feed utilization and national cattle evaluation : a review. **Genetics and Molecular Research: GMR**, Ribeirão Preto, v. 4, n. 2, p. 152-165, 2005.

DAVIS, M. P.; BROOKS, M. A.; KERLEY, M. S. Relationship between residual feed intake and lymphocyte mitochondrial complex protein concentration and ratio in crossbred steers. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 94, n. 4, p. 1587-1591, 2016.

DE LA FUENTE, A. From 'differential expression' to 'differential networking' - identification of dysfunctional regulatory networks in diseases. **Trends in Genetics: TIG**, Amsterdam, v. 26, n. 7, p. 326-33, July. 2010.

DE OLIVEIRA, P. S. N. et al. Identification of genomic regions associated with feed efficiency in Nelore cattle. **BMC Genetics**, London, v. 15, n. 1, art. 100, Jan. 2014.

DEBLON, N. et al. Mechanisms of the anti-obesity effects of oxytocin in diet-induced obese rats. **PLoS One**, San Francisco, v. 6, n. 9, p. e25565, 2011.

DENIZ, E.; ERMAN, B. Long noncoding RNA (lincRNA), a new paradigm in gene expression control. **Functional & Integrative Genomics**, Heidelberg, v. 17, n. 2-3, p. 135-143, 2017.

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

DOBIN, A. et al. STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. **Bioinformatics**, Oxford, v. 29, n. 1, p. 15-21, Jan. 2013.

ENRIGHT, A. J. et al. MicroRNA targets in Drosophila. **Genome Biology**, London, v. 5, n. 1, p. R1, 2003.

FANG, S. et al. NONCODEV5: A comprehensive annotation database for long non-coding RNAs. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 46, n. D1, p. D308-D314, 2018.

FERREIRA JÚNIOR, R. J. et al. Evidence of negative relationship between female fertility and feed efficiency in Nelore cattle^{1,2}. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 96, n. 10, p. 4035-4044, 2018.

FONSECA, L. D. et al. **Liver proteomics unveil metabolic pathways related to feed efficiency in Beef Cattle**. Pirassununga: [s.n.], 2018.

FONTOURA, A. B. P. et al. Associations between feed efficiency, sexual maturity and fertility-related measures in young beef bulls. **Animal: the international journal of animal bioscience**, Cambridge, v. 10, n. 1, p. 96-105, Jan. 2016.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS - FAO. **2050: a third more mouths to feed**. Rome: FAO, 2009.

FOOTE, A. P. et al. Relationship of glucocorticoids and hematological measures with feed intake, growth, and efficiency of finishing beef cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 94, n. 1, p. 275-283, 2016a.

FOOTE, A. P. et al. Leptin concentrations in finishing beef steers and heifers and their association with dry matter intake, average daily gain, feed efficiency, and body composition. **Domestic Animal Endocrinology**, Philadelphia, v. 55, p. 136-141, Jan. 2016b.

FRANCISCO, C. L. et al. Impacts of temperament on Nellore cattle: physiological responses, feedlot performance, and carcass characteristics. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 93, n. 11, p. 5419, Nov. 2015.

FULLER, T. F. et al. Weighted gene coexpression network analysis strategies applied to mouse weight. **Mammalian genome: official journal of the International Mammalian Genome Society**, New York, v. 18, n. 6-7, p. 463-72, July. 2007.

GAO, D. et al. Methylation of TMEM176A is an independent prognostic marker and is involved in human colorectal cancer development. **Epigenetics**, New York, v. 12, n. 7, p. 575-583, 2017.

GHOSH, S.; CHAN, C. K. K. Analysis of RNA-Seq data using tophat and cufflinks. **Methods in Molecular Biology**, Clifton, v. 1374, p. 339-61, 2016.

GIMPL, G. et al. Expression of the human oxytocin receptor in baculovirus-infected insect cells: high-affinity binding is induced by a cholesterol-cyclodextrin complex. **Biochemistry**, Washington, v. 34, n. 42, p. 13794-13801, 1995.

GIMPL, G.; FAHRENHOLZ, F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. **Physiological Reviews**, Rockville, v. 81, n. 2, p. 629-83, 2001.

GIRALT, M.; GAVALDÀ-NAVARRO, A.; VILLARROYA, F. Fibroblast growth factor-21, energy balance and obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Clifton, v. 418, p. 66-73, 2015.

GOMES, R. C. et al. Feedlot performance, feed efficiency reranking, carcass traits, body composition, energy requirements, meat quality and calpain system activity in Nellore steers with low and high residual feed intake. **Livestock Science**, Amsterdam, v. 150, n. 1-3, p. 265-273, Dec. 2012.

GONANO, C. et al. The relationship between feed efficiency and the circadian profile of blood plasma analytes measured in beef heifers at different physiological stages. **Animal: an international journal of animal bioscience**, Cambridge, v. 8, n. 10, p. 1684-1698, 2014.

GUAN, L. L. et al. Linkage of microbial ecology to phenotype: correlation of rumen microbial ecology to cattle's feed efficiency. **FEMS microbiology letters**, Oxford, v.

288, n. 1, p. 85–91, 1 nov. 2008.

HANNUN, Y. A.; OBEID, L. M. The Ceramide-centric universe of lipid-mediated cell regulation: stress encounters of the lipid kind. **The Journal of Biological Chemistry**, Bethesda, v. 277, n. 29, p. 25847-50, July. 2002.

HARRIS, R. B. S. Chronic and acute effects of stress on energy balance: are there appropriate animal models? **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v. 308, n. 4, p. R250-R265, 2015.

HAYES, B. J.; LEWIN, H. A.; GODDARD, M. E. The future of livestock breeding: genomic selection for efficiency, reduced emissions intensity, and adaptation. **Trends in Genetics: TIG**, Amsterdam, v. 29, n. 4, p. 206-14, Apr. 2013.

HELGESON, S. C.; SCHMUTZ, S. M. Genetic variation in the pro-melanin-concentrating hormone gene affects carcass traits in *Bos taurus* cattle. **Animal Genetics**, Chichester, v. 39, n. 3, p. 310-315, 2008.

HERD, R. M.; ARTHUR, P. F. Physiological basis for residual feed intake. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 87, p. E64-71, 2009. 14 Supplement.

HERD, R. M.; ODDY, V. H.; RICHARDSON, E. C. Biological basis for variation in residual feed intake in beef cattle. 1. Review of potential mechanisms. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, Clayton, v. 44, n. 5, p. 423, 2004.

HERMAN, J. P.; CULLINAN, W. E. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. **Trends in Neurosciences**, Kidlington, v. 20, n. 2, p. 78-84, fev. 1997.

HERMAN, J. P.; MUELLER, N. K.; FIGUEIREDO, H. Role of GABA and glutamate circuitry in hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress integration. **Annals of the New York Academy of Sciences**, Malden, v. 1018, n. 1, p. 35-45, June. 2004.

HERRMANN, C. et al. i-cisTarget: An integrative genomics method for the prediction of regulatory features and cis-regulatory modules. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 40, n. 15, p. e114, 2012.

HERMANN-KLEITER, N.; BAIER, G. Orphan nuclear receptor NR2F6 acts as an essential gatekeeper of Th17 CD4⁺ T cell effector functions. **Cell Communication and Signaling**, London, v. 12, n. 1, p. 1-12, 2014.

HERMANN-KLEITER, N. et al. The Nuclear Orphan receptor NR2F6 suppresses lymphocyte activation and T Helper 17-dependent autoimmunity. **Immunity**, Cambridge, v. 29, n. 2, p. 205-216, 2008.

HO, J. M.; BLEVINS, J. E. Coming full circle: contributions of central and peripheral oxytocin actions to energy balance. **Endocrinology**, Cary, v. 154, n. 2, p. 589-596, 2013.

HOFACKER, I. L. et al. Fast folding and comparison of RNA secondary structures. **Monatshefte für Chemie**, Wien, v. 125, n. 2, p. 167-188, 1989.

HOQUE, M. A.; KATOH, K.; SUZUKI, K. Genetic associations of residual feed intake with serum insulin-like growth factor-I and leptin concentrations, meat quality, and

carcass cross sectional fat area ratios in Duroc pigs. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 87, n. 10, p. 3069-75, Oct. 2009.

HU, Z. L. et al. Animal QTLdb: an improved database tool for livestock animal QTL/association data dissemination in the post-genome era. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 41, n. Database issue, p. D871-9, Jan. 2013.

HUDSON, N. J.; DALRYMPLE, B. P.; REVERTER, A. Beyond differential expression: the quest for causal mutations and effector molecules. **BMC Genomics**, London, v. 13, art. 356, 2012a.

HUDSON, N. J.; DALRYMPLE, B. P.; REVERTER, A. Beyond differential expression: the quest for causal mutations and effector molecules. **BMC Genomics**, London, v. 13, art. 356, Jan. 2012b.

HUDSON, N. J.; REVERTER, A.; DALRYMPLE, B. P. A differential wiring analysis of expression data correctly identifies the gene containing the causal mutation. **PLoS Computational Biology**, San Francisco, v. 5, n. 5, p. e1000382, May. 2009.

HUNTINGTON, G. B. et al. Net absorption and oxygen consumption by Holstein steers fed alfalfa or orchardgrass silage at two equalized intakes. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 66, n. 5, p. 1292-302, May. 1988.

IDEKER, T.; KROGAN, N. J. Differential network biology. **Molecular Systems Biology**, Chichester, v. 8, n. 565, p. 1-9, 2012.

INSTITUTE FOR SYSTEMS BIOLOGY - ISB. **What is systems biology**. Seattle, 2018.

ITO, M. et al. Characterization of MCH-mediated obesity in mice. **American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism**, Rockville, v. 284, n. 5, p. E940-E945, 2003.

JAGER, N. de et al. Chronic exposure to anabolic steroids induces the muscle expression of oxytocin and a more than fiftyfold increase in circulating oxytocin in cattle. **Physiological Genomics**, Bethesda, v. 43, n. 9, p. 467-478, 2011.

JANKY, R. et al. iRegulon: from a gene list to a gene regulatory network using large motif and track collections. **PLoS Computational Biology**, San Francisco, v. 10, n. 7, p. e1003731, 2014.

JÉGOU, M. et al. Whole Blood Transcriptomics Is Relevant to Identify Molecular Changes in Response to Genetic Selection for Feed Efficiency and Nutritional Status in the Pig. **PloS one**, San Francisco, v. 11, n. 1, p. e0146550, 1 jan. 2016.

JING, L. et al. Transcriptome analysis of mRNA and miRNA in skeletal muscle indicates an important network for differential Residual Feed Intake in pigs. **Scientific Reports**, London, v. 5, p. 11953, jan. 2015.

KANG, Y. J. et al. CPC2: A fast and accurate coding potential calculator based on sequence intrinsic features. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 45, n. W1, p. W12-W16, 2017.

KARISA, B.; MOORE, S.; PLASTOW, G. Analysis of biological networks and

biological pathways associated with residual feed intake in beef cattle. **Animal Science Journal**, Cary, v. 85, n. 4, p. 374-87, Apr. 2014.

KEEL, B. N. et al. RNA-Seq Meta-analysis identifies genes in skeletal muscle associated with gain and intake across a multi-season study of crossbred beef steers. **BMC Genomics**, London, v. 19, n. 1, art. 430, 2018.

KELLY, A. K. et al. Stress and immunological response of heifers divergently ranked for residual feed intake following an adrenocorticotrophic hormone challenge. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, London, v. 8, art. 65, 2017.

KELLY, A. K. et al. Expression of key genes of the somatotrophic axis in longissimus dorsi muscle of beef heifers phenotypically divergent for residual feed intake. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 91, n. 1, p. 159-167, 2014.

KELLY, A. K. et al. Effect of divergence in residual feed intake on feeding behavior, blood metabolic variables, and body composition traits in growing beef heifers. **Journal of Animal Science**, v. 88, n. 1, p. 109-23, Jan. 2010a.

KELLY, A. K. et al. Repeatability of feed efficiency, carcass ultrasound, feeding behavior, and blood metabolic variables in finishing heifers divergently selected for residual feed intake. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 88, n. 10, p. 3214-25, Oct. 2010b.

KENNY, D. A. et al. Invited review: Improving feed efficiency of beef cattle – the current state of the art and future challenges. **Animal**, Cambridge, v. 12, n. 9, p. 1815-1826, Sept. 2018.

KERN, C. et al. Genome-wide identification of tissue-specific long non-coding RNA in three farm animal species. **BMC Genomics**, London, v. 19, n. 1, art. 684, Dec. 2018.

KERN, R. J. et al. Ruminal expression of the NQO1, RGS5, and ACAT1 genes may be indicators of feed efficiency in beef steers. **Animal Genetics**, Chichester, v. 48, n. 1, p. 90-92, 2017.

KITAOKA, M. et al. A stimulatory effect of somatostatin: enhancement of activin A-mediated FSH secretion in rat pituitary cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Philadelphia, v. 162, n. 3, p. 958-962, 1989.

KLEIN, U.; FAHRENHOLZ, F. Reconstitution of the myometrial oxytocin receptor into proteoliposomes: dependence of oxytocin binding on cholesterol. **European Journal of Biochemistry**, Chichester, v. 220, n. 2, p. 559-567, 1994.

KLEPSCH, V.; HERMANN-KLEITER, N.; BAIER, G. Beyond CTLA-4 and PD-1: Orphan nuclear receptor NR2F6 as T cell signaling switch and emerging target in cancer immunotherapy. **Immunology Letters**, Amsterdam, v. 178, p. 31-36, 2016.

KNOCKAERT, L.; FROMENTY, B.; ROBIN, M. A. Mechanisms of mitochondrial targeting of cytochrome P450 2E1: physiopathological role in liver injury and obesity. **The FEBS Journal**, Oxford, v. 278, n. 22, p. 4252-60, Nov. 2011.

KNOTT, S. A. et al. Feed efficiency and body composition are related to cortisol response to adrenocorticotropin hormone and insulin-induced hypoglycemia in rams. **Domestic Animal Endocrinology**, Philadelphia, v. 39, n. 2, p. 137-146, 2010.

- KNOTT, S. A. et al. Rams with poor feed efficiency are highly responsive to an exogenous adrenocorticotropin hormone (ACTH) challenge. **Domestic Animal Endocrinology**, Philadelphia, v. 34, n. 3, p. 261-268, 2008.
- KOCH, R. M. et al. Efficiency of Feed Use in Beef Cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 22, p. 486-494, 1963.
- KOUFARIOTIS, L. T. et al. A catalogue of novel bovine long noncoding RNA across 18 tissues. **PLoS One**, San Francisco, v. 10, n. 10, p. 1-24, 2015.
- ŁABAJ, P. P. et al. Characterization and improvement of RNA-Seq precision in quantitative transcript expression profiling. **Bioinformatics**, Oxford, v. 27, n. 13, p. i383-91, July. 2011.
- LAM, S. et al. Associations of rumen parameters with feed efficiency and sampling routine in beef cattle. **Animal**, Cambridge, v. 12, n. 7, p. 1442-1450, July. 2018.
- LANCASTER, P. A. et al. Relationships between residual feed intake and hepatic mitochondrial function in growing beef cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 92, n. 7, p. 3134-41, July. 2014.
- LANGFELDER, P.; HORVATH, S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis. **BMC Bioinformatics**, London, v. 9, p. 559, Jan. 2008.
- LECHTENBERG, K. F. et al. Bacteriologic and histologic studies of hepatic abscesses in cattle. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 49, n. 1, p. 58-62, Jan. 1988.
- LI, F.; GUAN, L. L. Metatranscriptomic profiling reveals linkages between the active rumen microbiome and feed efficiency in beef cattle. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 83, n. 9, p. e00061-17, 2017.
- LI, H. et al. The sequence alignment/map format and SAMtools. **Bioinformatics**, Oxford, v. 25, n. 16, p. 2078-9, Aug. 2009.
- LI, M. et al. Long non-coding RNA ADNCR suppresses adipogenic differentiation by targeting miR-204. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1859, n. 7, p. 871-882, July. 2016.
- LIU, D.; BLACK, B. L.; DERYNCK, R. TGF-beta inhibits muscle differentiation through functional repression of myogenic transcription factors by Smad3. **Genes and Development**, Woodbury, v. 15, n. 22, p. 2950-2966, 2001.
- LIU, H. et al. Post-weaning blood transcriptomic differences between Yorkshire pigs divergently selected for residual feed intake. **BMC Genomics**, London, v. 17, n. 1, art. 73, Jan. 2016.
- LOUVEAU, I. et al. Increased expressions of genes and proteins involved in mitochondrial oxidation and antioxidant pathway in adipose tissue of pigs selected for a low residual feed intake. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 94, n. 12, p. 5042-5054, 2016.
- LOVE, T. M. Oxytocin, motivation and the role of dopamine. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, Philadelphia, v. 119, p. 49-60, 2014.

- LU, D. et al. Genome-wide association analyses for growth and feed efficiency traits in beef cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 91, n. 8, p. 3612-33, Aug. 2013.
- LUDWIG, D. S. et al. Melanin-concentrating hormone overexpression in transgenic mice leads to obesity and insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 107, n. 3, p. 379-386, 2001.
- LUTZ, B. et al. The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v. 16, n. 12, p. 705-718, 2015.
- MADER, C. J. et al. Relationships among measures of growth performance and efficiency with carcass traits, visceral organ mass, and pancreatic digestive enzymes in feedlot cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 87, n. 4, p. 1548-57, Apr. 2009.
- MAERE, S.; HEYMANS, K.; KUIPER, M. BiNGO: a cytoscape plugin to assess overrepresentation of gene ontology categories in biological networks. **Bioinformatics**, Oxford, v. 21, n. 16, p. 3448-3449, 2005.
- MANI, V. et al. Intestinal integrity, endotoxin transport and detoxification in pigs divergently selected for residual feed intake. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 91, n. 5, p. 2141-50, May. 2013.
- MARTELLO, L. S. et al. Infrared thermography as a tool to evaluate body surface temperature and its relationship with feed efficiency in *Bos indicus* cattle in tropical conditions. **International Journal of Biometeorology**, Heidelberg, v. 60, n. 1, p. 173-81, Jan. 2016.
- MATSUZAKI, T. et al. Developmental changes in hypothalamic oxytocin and oxytocin receptor mRNA expression and their sensitivity to fasting in male and female rats. **International Journal of Developmental Neuroscience**, Kidlington, v. 41, p. 105-109, 2015.
- MCGEE, M. et al. Relationships of feeding behaviors with average daily gain, dry matter intake, and residual feed intake in Red Angus-sired cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 92, n. 11, p. 5214-21, Nov. 2014.
- MCGOVERN, E. et al. 16S rRNA Sequencing reveals relationship between potent cellulolytic genera and feed efficiency in the rumen of bulls. **Frontiers in Microbiology**, Lausanne, v. 9, p. 1842, 2018.
- MYER, P. R. et al. Rumen microbiome from steers differing in feed efficiency. **PloS one**, San Francisco, v. 10, n. 6, p. e0129174, jan. 2015.
- MEYER, A. M. et al. Small intestinal growth measures are correlated with feed efficiency in market weight cattle, despite minimal effects of maternal nutrition during early to midgestation. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 92, n. 9, p. 3855-67, Sept. 2014.
- MILLIGAN, M. J.; LIPOVICH, L. Pseudogene-derived lncRNAs: emerging regulators of gene expression. **Frontiers in Genetics**, Lausanne, v. 5, p. 476, 2015.
- MONTANHOLI, Y. R. et al. Erratum to: Liver morphometrics and metabolic blood profile across divergent phenotypes for feed efficiency in the bovine. **Acta Veterinaria Scandinavica**, Vanloese, v. 59, p. 24, 2017.

- MONTANHOLI, Y. R. et al. Seminal plasma protein concentrations vary with feed efficiency and fertility-related measures in young beef bulls. **Reproductive Biology**, Warsaw, v. 16, n. 2, p. 147-156, 2016.
- MONTANHOLI, Y. et al. Small intestine histomorphometry of beef cattle with divergent feed efficiency. **Acta Veterinaria Scandinavica**, Vanloese, v. 55, p. 9, Jan. 2013.
- MONTANHOLI, Y. R. et al. Assessing feed efficiency in beef steers through feeding behavior, infrared thermography and glucocorticoids. **Animal: an international journal of animal bioscience**, Cambridge, v. 4, n. 5, p. 692-701, May. 2010.
- MOTA, L. F. M. et al. Circulating leptin and its muscle gene expression in Nellore cattle with divergent feed efficiency. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, London, v. 8, art. 71, 2017.
- MUKIIBI, R. et al. Transcriptome analyses reveal reduced hepatic lipid synthesis and accumulation in more feed efficient beef cattle. **Scientific Reports**, London, v. 8, art. 7303, 2018.
- MULLEN, A. C. et al. Master transcription factors determine cell-type-specific responses to TGF- β signaling. **Cell**, Cambridge, v. 147, n. 3, p. 565-576, 2011.
- MYER, P. R. et al. Rumen microbiome from steers differing in feed efficiency. **PloS One**, San Francisco, v. 10, n. 6, p. e0129174, jan. 2015.
- MYER, P. R. et al. Microbial community profiles of the jejunum from steers differing in feed efficiency. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 94, n. 1, p. 327-338, Jan. 2016.
- MYER, P. R. et al. Analysis of the gut bacterial communities in beef cattle and their association with feed intake, growth, and efficiency. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 95, n. 7, p. 3215-3224, 2017.
- MYERS, M. G. et al. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, Kidlington, v. 21, n. 11, p. 643-651, 2010.
- NAGARAJA, T. G.; LECHTENBERG, K. F. Liver abscesses in feedlot cattle. **The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice**, Philadelphia, v. 23, n. 2, p. 351-69, July. 2007.
- NASCIMENTO, C. F. et al. Residual feed intake and blood variables in young Nellore cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 93, n. 3, p. 1318, Mar. 2015.
- NAVAL-SÁNCHEZ, M. et al. Comparative motif discovery combined with comparative transcriptomics yields accurate targetome and enhancer predictions. **Genome Research**, Cold Spring Harbor, v. 23, n. 1, p. 74-88, 2013.
- NEUMANN, I. D. Involvement of the brain oxytocin system in stress coping: Interactions with the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. **Progress in Brain Research**, Amsterdam, v. 139, p. 147-162, 2002.
- NIAZI, F.; VALADKHAN, S. Computational analysis of functional long noncoding RNAs reveals lack of peptide-coding capacity and parallels with 3' UTRs. **RNA**, New York, v. 18, n. 4, p. 825-843, 2012.

NIEUWENHUIZEN, A. G.; RUTTERS, F. The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in the regulation of energy balance. **Physiology and Behavior**, Philadelphia, v. 94, n. 2, p. 169-177, 2008.

NKRUMAH, J. D. et al. Genetic and phenotypic relationships of serum leptin concentration with performance, efficiency of gain, and carcass merit of feedlot cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 85, n. 9, p. 2147-55, Sept. 2007.

NKRUMAH, J. D. et al. Relationships of feedlot feed efficiency, performance, and feeding behavior with metabolic rate, methane production, and energy partitioning in beef cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 84, n. 1, p. 145-53, Jan. 2006.

NOVAIS, F. J. et al. Serum metabolomics predicts biological processes associated to feed efficiency in beef cattle [under review]. **Scientific Reports**, London, 2018.

NOBLE, D. Systems biology and the heart. **BioSystems**, v.83, p. 75-80, 2006.

OKONECHNIKOV, K.; CONESA, A.; GARCÍA-ALCALDE, F. Qualimap 2: advanced multi-sample quality control for high-throughput sequencing data. **Bioinformatics**, Oxford, v. 32, n. 2, p. btv566, Oct. 2015.

OLSON, M. V. The human genome project. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 90, n. 10, p. 4338–44, 15 maio 1993.

OWENS, F. N. et al. Acidosis in cattle: a review. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 76, n. 1, p. 275-86, Jan. 1998.

PAPADIMITRIOU, A.; PRIFTIS, K. N. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **Neuroimmunomodulation**, Basel, v. 16, n. 5, p. 265-271, 2009.

PARADIS, F. et al. Transcriptomic analysis by RNA sequencing reveals that hepatic interferon-induced genes may be associated with feed efficiency in beef heifers. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 93, n. 7, p. 3331, July. 2015.

PARKER, J. A.; BLOOM, S. R. Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. **Neuropharmacology**, Kidlington, v. 63, n. 1, p. 18-30, 2012.

PAZ, H. A. et al. Rumen bacterial community structure impacts feed efficiency in beef cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 96, n. 3, p. 1045-1058, Apr. 2018.

PEREIRA, F. A.; TSAI, M. J.; TSAI, S. Y. COUP-TF orphan nuclear receptors in development and differentiation. **Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS**, Basel, v. 57, n. 10, p. 1388-1398, 2000.

PERKINS, S. D. et al. Residual feed intake studies in Angus-sired cattle reveal a potential role for hypothalamic gene expression in regulating feed efficiency. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 92, n. 2, p. 549-60, Feb. 2014a.

PERKINS, S. D. et al. Effect of residual feed intake on hypothalamic gene expression and meat quality in Angus-sired cattle grown during the hot season. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 92, n. 4, p. 1451-61, Apr. 2014b.

POLIZEL, G. H. G. et al. Genetic correlations and heritability estimates for dry matter intake, weight gain and feed efficiency of Nellore cattle in feedlot. **Livestock Science**,

v. 214, p. 209–210, 2018

POTIER, D. et al. Mapping gene regulatory networks in drosophila eye development by large-scale transcriptome perturbations and motif inference. **Cell Reports**, New York, v. 9, n. 6, p. 2290-2303, 2014.

PUGLISI-ALLEGRA, S.; ANDOLINA, D. Serotonin and stress coping. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v. 277, p. 58-67, Jan. 2015.

PURDY, R. H. et al. Stress-induced elevations of gamma-aminobutyric acid type A receptor-active steroids in the rat brain. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 88, n. 10, p. 4553-7, May. 1991.

QUINN, J. J.; CHANG, H. Y. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. **Nature Reviews. Genetics**, London, v. 17, p. 47-62, 2016.

RAMAYO-CALDAS, Y. et al. Integrative approach using liver and duodenum RNA-Seq data identifies candidate genes and pathways associated with feed efficiency in pigs. **Scientific Reports**, London, v. 8, art. 558, 2018.

RAMOS, M. H.; KERLEY, M. S. Mitochondrial complex I protein differs among residual feed intake phenotype in beef cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 91, n. 7, p. 3299-304, July. 2013.

RANDEL, R. D.; WELSH, T. H. Joint alpharma-beef species symposium: interactions of feed efficiency with beef heifer reproductive development. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 91, n. 3, p. 1323-8, Mar. 2013.

REVERTER, A. et al. Regulatory impact factors: unraveling the transcriptional regulation of complex traits from expression data. **Bioinformatics**, Oxford, v. 26, n. 7, p. 896-904, 2010.

REVERTER, A. et al. Validation of alternative methods of data normalization in gene co-expression studies. **Bioinformatics**, Oxford, v. 21, n. 7, p. 1112-1120, 2005.

REY, R. et al. Anti-müllerian hormone and testosterone serum levels are inversely during normal and precocious pubertal development. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Cary, v. 77, n. 5, p. 1220-1226, 1993.

RICE, P.; LONGDEN, L.; BLEASBY, A. EMBOS: the european molecular biology open software suite. **Trends in Genetics: TIG**, Amsterdam, v. 16, n. 6, p. 276-277, 2000.

RICHARDSON, E. C. et al. Metabolic differences in Angus steers divergently selected for residual feed intake. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, Clayton, v. 44, n. 5, p. 441, 2004.

RIEBE, C. J.; WOTJAK, C. T. Endocannabinoids and stress. **Stress**, Abingdon, v. 14, n. 4, p. 384-397, 2011.

ROJKITTIKHUN, T.; UVNÄS-MOBERG, K.; EINARSSON, S. Plasma oxytocin, prolactin, insulin and LH after 24 h of fasting and after refeeding in lactating sows. **Acta Physiologica Scandinavica**, Chichester, v. 148, n. 4, p. 413-419, 1993.

- ROLF, M. M. et al. Genome-wide association analysis for feed efficiency in Angus cattle. **Animal Genetics**, Chichester, v. 43, n. 4, p. 367-374, Oct. 2011.
- ROTH, R. A. et al. Is exposure to bacterial endotoxin a determinant of susceptibility to intoxication from xenobiotic agents? **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 147, n. 2, p. 300–311, 1997.
- SALLEH, M. S. et al. RNA-Seq transcriptomics and pathway analyses reveal potential regulatory genes and molecular mechanisms in high- and low-residual feed intake in Nordic dairy cattle. **BMC Genomics**, London, v. 18, n. 1, art. 258, Dec. 2017.
- SALVIANO-SILVA, A. et al. Besides pathology: long non-coding RNA in cell and tissue homeostasis. **Non-Coding RNA**, Basel, v. 4, n. 1, p. E3, 2018.
- SANTANA, M. H. et al. Single nucleotide polymorphisms in genes linked to ion transport and regulation of appetite and their associations with weight gain, feed efficiency and intake of Nellore cattle. **Livestock Science**, Amsterdam, v. 165, n. 1, p. 33-36, 2014a.
- SANTANA, M. H. et al. Genome-wide association analysis of feed intake and residual feed intake in Nellore cattle. **BMC Genomics**, London, v. 15, n. 1, art. 21, Jan. 2014b.
- SANTANA, M. H. A. et al. Genome-wide association analysis of feed intake and residual feed intake in Nellore cattle. **BMC Genetics**, London, v. 15, art. 21, 2014c.
- SANTANA, M. H. A. et al. Feed efficiency and its correlations with carcass traits measured by ultrasound in Nellore bulls. **Livestock Science**, Amsterdam, v. 145, n. 1-3, p. 252-257, May. 2012.
- SARTIN, J. L.; WHITLOCK, B. K.; DANIEL, J. A. Triennial growth symposium: neural regulation of feed intake: modification by hormones, fasting, and disease. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 89, n. 7, p. 1991-2003, July. 2011.
- SAVIC, D. et al. CETCh-seq: CRISPR epitope tagging ChIP-seq of DNA-binding proteins. **Genome Research**, v. 25, n. 10, p. 1581–1589, 2015.
- SCHMIERER, B.; HILL, C. S. TGF β -SMAD signal transduction: molecular specificity and functional flexibility. **Nature Reviews. Molecular Cell Biology**, London, v. 8, n. 12, p. 970-82, 2007.
- SEAL, C. J.; REYNOLDS, C. K. Nutritional implications of gastrointestinal and liver metabolism in ruminants. **Nutrition Research Reviews**, Cambridge, v. 6, n. 1, p. 185-208, Jan. 1993.
- SESTA, A. et al. Role of the ubiquitin/proteasome system on ACTH turnover in rat corticotropes. **Endocrine**, p. 1–7, 2018.
- SHAFFER, K. S. et al. Residual feed intake, body composition, and fertility in yearling beef heifers. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 89, n. 4, p. 1028-34, Apr. 2011.
- SHANNON, P. et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. **Genome Research**, Cold Spring Harbor, v. 13, n. 11, p. 2498-504, Nov. 2003.

SHERMAN, E. L. et al. Identification of polymorphisms influencing feed intake and efficiency in beef cattle. **Animal Genetics**, Chichester, v. 39, n. 3, p. 225-31, June. 2008.

SHERMAN, E. L.; NKURUMAH, J. D.; MOORE, S. S. Whole genome single nucleotide polymorphism associations with feed intake and feed efficiency in beef cattle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 88, n. 1, p. 16-22, Jan. 2010.

SHIN, J. H. et al. Genome-wide ChIP-seq mapping and analysis reveal butyrate-induced acetylation of H3K9 and H3K27 correlated with transcription activity in bovine cells. **Functional and Integrative Genomics**, Heidelberg, v. 12, n. 1, p. 119-130, 2012.

SHINDO, T. et al. Upregulation of endothelin-1 and adrenomedullin gene expression in the mouse endotoxin shock model. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, New York, v. 31, p. S541-4, 1998. Supplement 1.

SHOJAIE, A. **Pathway & network analysis of omics data**. Washington: University of Seattle, 2018.

SHOJI, H. et al. Endotoxin markedly elevates plasma concentration and gene transcription of adrenomedullin in rat. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Philadelphia, v. 215, n. 2, p. 531-537, 1995.

SIGNAL, B.; GLOSS, B. S.; DINGER, M. E. Computational approaches for functional prediction and characterisation of long noncoding RNAs. **Trends in Genetics**, Amsterdam, v. 32, n. 10, p. 620-637, 2016.

SKILBECK, K. J.; JOHNSTON, G. A. R.; HINTON, T. Stress and GABA_A receptors. **Journal of Neurochemistry**, Chichester, v. 112, n. 5, p. 1115-1130, Mar. 2010.

SNELLING, W. M. et al. Breeding and genetics symposium: networks and pathways to guide genomic selection. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 91, p. 537-552, 2013.

SOMINSKY, L.; SPENCER, S. J. Eating behavior and stress: a pathway to obesity. **Frontiers in Psychology**, Lausanne, v. 5, art. 434, 2014.

STELZER, G. et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses. **Current Protocols in Bioinformatics**, Hoboken, v. 54, p. 1.30.1-1.30.33, 2016.

STOWERS, L.; CAMERON, P.; KELLER, J. A. Ominous odors: olfactory control of instinctive fear and aggression in mice. **Current Opinion in Neurobiology**, Kidlington, v. 23, n. 3, p. 339-45, June. 2013.

SUN, X. et al. The developmental transcriptome sequencing of bovine skeletal muscle reveals a long noncoding RNA, lncMD, promotes muscle differentiation by sponging miR-125b. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1863, n. 11, p. 2835-2845, Nov. 2016.

SWAMI, M. Networking complex traits. **Nature Reviews. Genetics**, London, v. 10, art. 2566, 2009.

SZKLARCZYK, D. et al. STRING v10: Protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 43, n. D1, p. D447-D452,

2015.

TAKAHASHI, L. K. Olfactory systems and neural circuits that modulate predator odor fear. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, Lausanne, v. 8, art. 72, 2014.

TIZIOTO, P. C. et al. Global liver gene expression differences in Nelore steers with divergent residual feed intake phenotypes. **BMC Genomics**, London, v. 16, art. 242, 2015.

TONG, C. et al. Identification and characterization of long intergenic noncoding RNAs in bovine mammary glands. **BMC Genomics**, London, v. 18, n. 1, art. 468, Dec. 2017.

TRAPNELL, C. et al. Differential analysis of gene regulation at transcript resolution with RNA-seq. **Nature Biotechnology**, New York, v. 31, n. 1, p. 46-53, Jan. 2013.

TRONCHE, F.; YANIV, M. HNF1, a homeoprotein member of the hepatic transcription regulatory network. **BioEssays**, Cambridge, v. 14, n. 9, p. 579-87, 1992.

TYCOWSKI, K. T. et al. A small nucleolar RNA requirement for site-specific ribose methylation of rRNA in *Xenopus*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 93, p. 14480-14485, Dec. 1996.

ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Nature Reviews. Neuroscience**, London, v. 10, n. 6, p. 397-409, 2009.

UNITED NATIONS, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. **World population prospects: The 2010 revision, Highlights and Advance Tables Population (English Edition)**. New York: ST/ESA/SER, 2011.

VILLAR, D. et al. Enhancer evolution across 20 mammalian species. **Cell**, Cambridge, v. 160, n. 3, p. 554-566, 2015.

VINCENT, A. et al. Divergent selection for residual feed intake affects the transcriptomic and proteomic profiles of pig skeletal muscle. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 93, n. 6, p. 2745-58, June. 2015.

VOY, B. H. Systems genetics: a powerful approach for gene-environment interactions. **The Journal of Nutrition**, New York, v. 141, n. 3, p. 515-519, 2011.

WALKER, W. H.; CHENG, J. FSH and testosterone signaling in Sertoli cells. **Reproduction**, Cambridge, v. 130, n. 1, p. 15-28, 2005.

WALTER, L. J. et al. Association of pro-melanin concentrating hormone genotype with beef carcass quality and yield. **Journal of Animal Science**, Cary, v. 92, n. 1, p. 325-331, 2014.

WANG, Y. et al. Epigenetic silencing of TMEM176A promotes esophageal squamous cell cancer development. **Oncotarget**, v. 8, n. 41, p. 70035-70048, 2017.

WATSON-HAIGH, N. S.; KADARMIDEEN, H. N.; REVERTER, A. PCIT: an R package for weighted gene co-expression networks based on partial correlation and information theory approaches. **Bioinformatics**, Oxford, v. 26, n. 3, p. 411-3, Feb. 2010.

WEBER, K. L. et al. Identification of gene networks for residual feed intake in Angus cattle using genomic prediction and RNA-seq. **PLoS One**, San Francisco, v. 11, n. 3, e.0152274, 2016.

WEIKARD, R.; DEMASIUS, W.; KUEHN, C. Mining long noncoding RNA in livestock. **Animal Genetics**, Chichester, v. 48, n. 1, p. 3-18, 2017.

WIDMANN, P. et al. Systems biology analysis merging phenotype, metabolomic and genomic data identifies Non-SMC Condensin I Complex, Subunit G (NCAPG) and cellular maintenance processes as major contributors to genetic variability in Bovine feed efficiency. **PLoS One**, San Francisco, v. 10, n. 4, p. 1-22, 2015.

WISE, R. A. Dual roles of dopamine in food and drug seeking. **Biological Psychiatry**, Philadelphia, v. 73, n. 9, p. 819-826, 2013.

XI, Y. M. et al. Gene expression profiling of hormonal regulation related to the residual feed intake of Holstein cattle. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Philadelphia, v. 465, n. 1, p. 19-25, Sept. 2015.

ZAREK, C. M. et al. Differential expression of genes related to gain and intake in the liver of beef cattle. **BMC Research Notes**, London, v. 10, art. 1, 2017.

ZHANG, B.; HORVATH, S. A general framework for weighted gene co-expression network analysis. **Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology**, Berkeley, v. 4, art.17, 2005.

ZHANG, B.; KIROV, S.; SNODDY, J. WebGestalt: an integrated system for exploring gene sets in various biological contexts. **Nucleic Acids Research**, London, v. 33, p. W741-8, 2005.

ZHANG, X. et al. Association of residual feed intake with growth and slaughtering performance, blood metabolism, and body composition in growing lambs. **Scientific Reports**, London, v. 7, art. 12681, 2017.

ZHAO, M.; LI, X.; QU, H. EDdb: a web resource for eating disorder and its application to identify an extended adipocytokine signaling pathway related to eating disorder. **Science China. Life Sciences**, Beijing, v. 56, n. 12, p. 1086-96, Dec. 2013.

ZHENG, X. et al. Integrated analysis of long noncoding RNA and mRNA expression profiles reveals the potential role of long noncoding RNA in different bovine lactation stages. **Journal of Dairy Science**, New York, p. S0022-0302, Sept. 2018.

APÊNDICE A – Figuras Suplementares

Figura Suplementar 1 - Principais termos enriquecidos no módulo Grey60.

Figura Suplementar 2 - Principais termos enriquecidos no módulo Skyblue3.

Figura Suplementar 3 - Termos enriquecidos no módulo Maroon.

APÊNDICE B – Tabelas Suplementares

Tabela suplementar 1 - Genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar.

Gene	Tecido	baixa EA*	alta EA*	baixa-alta EA*
ADAMTS4	Adrenal	3,01	3,76	-0,75
ADH6	Adrenal	6,30	4,60	1,71
AMH	Adrenal	2,48	3,58	-1,10
APOA1	Adrenal	2,92	2,07	0,85
ATP1A2	Adrenal	3,52	4,28	-0,75
ATP8	Adrenal	13,88	14,42	-0,54
AVPR1A	Adrenal	4,14	4,63	-0,49
BCL3	Adrenal	3,41	3,88	-0,47
BLA-DQB	Adrenal	6,81	6,14	0,67
BMP3	Adrenal	3,70	3,02	0,67
BOLA-DQA5	Adrenal	3,19	3,95	-0,76
bta-mir-29c	Adrenal	2,05	2,66	-0,62
bta-mir-4657	Adrenal	3,25	3,80	-0,55
C11H9orf116	Adrenal	3,34	3,98	-0,63
C9orf84	Adrenal	2,61	3,35	-0,74
CA2	Adrenal	5,76	6,66	-0,90
CCBE1	Adrenal	2,21	2,97	-0,76
CCL21	Adrenal	3,91	4,87	-0,97
CDO1	Adrenal	4,60	5,31	-0,71
CLDN11	Adrenal	2,39	3,17	-0,78
CMBL	Adrenal	6,75	7,24	-0,49
CYP17A1	Adrenal	11,01	11,48	-0,47
CYP4F2	Adrenal	5,37	5,94	-0,58
cytb	Adrenal	13,09	13,66	-0,56
DAPL1	Adrenal	4,07	4,60	-0,52
DPT	Adrenal	4,61	5,16	-0,56
EGR4	Adrenal	1,58	2,72	-1,14
ENSBTAG00000000560	Adrenal	1,86	2,87	-1,01
ENSBTAG000000009656	Adrenal	4,93	5,43	-0,50
ENSBTAG00000010155	Adrenal	4,87	4,22	0,66
ENSBTAG000000020803	Adrenal	4,87	6,82	-1,95
ENSBTAG000000023372	Adrenal	4,37	3,70	0,67
ENSBTAG000000024608	Adrenal	4,60	2,85	1,74
ENSBTAG000000027075	Adrenal	4,52	5,73	-1,22
ENSBTAG000000027962	Adrenal	3,16	3,81	-0,65
ENSBTAG000000031082	Adrenal	3,76	4,58	-0,82
ENSBTAG000000031160	Adrenal	4,08	3,07	1,01
ENSBTAG000000032057	Adrenal	3,58	5,11	-1,53
ENSBTAG000000034189	Adrenal	4,35	4,87	-0,51
ENSBTAG000000037605	Adrenal	6,38	4,99	1,39
ENSBTAG000000045585	Adrenal	2,39	3,03	-0,64
ENSBTAG000000046711	Adrenal	2,09	3,43	-1,34
ENSBTAG000000047529	Adrenal	3,60	2,54	1,05
ENSBTAG000000048049	Adrenal	2,87	1,82	1,04
ENSBTAG000000048058	Adrenal	3,65	4,44	-0,79
ENSBTAG000000048135	Adrenal	4,77	4,08	0,69
FAM43A	Adrenal	3,84	3,19	0,65
FATE1	Adrenal	5,41	6,02	-0,62
FEV	Adrenal	1,82	2,88	-1,07
FZD1	Adrenal	3,61	4,08	-0,47
GAS2L1	Adrenal	5,25	6,01	-0,75
GRASP	Adrenal	3,49	3,96	-0,46
GRB14	Adrenal	5,67	6,18	-0,51
GSTA2	Adrenal	6,27	6,78	-0,51
GSTA3	Adrenal	2,87	3,94	-1,07
GSTA5	Adrenal	11,11	12,11	-1,00
GSTM1	Adrenal	7,84	8,49	-0,65
HOMER1	Adrenal	2,61	3,25	-0,64

Tabela suplementar 1 - Genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Gene	Tecido	Baixa EA*	Alta EA*	Baixa-Alta EA*
HOPX	Adrenal	3,61	4,49	-0,88
IER3	Adrenal	3,33	3,80	-0,47
ITGA9	Adrenal	3,83	4,32	-0,50
KBTD6	Adrenal	3,84	4,35	-0,51
KRT19	Adrenal	2,60	3,27	-0,66
LBH	Adrenal	4,99	5,58	-0,59
LSR	Adrenal	4,61	5,10	-0,49
MEIS2	Adrenal	4,90	5,37	-0,47
MKX	Adrenal	2,29	3,60	-1,31
MT1E	Adrenal	3,69	4,46	-0,77
MT1E	Adrenal	6,78	7,39	-0,61
MT-ND4L	Adrenal	11,41	12,20	-0,79
ND1	Adrenal	13,35	13,96	-0,61
ND2	Adrenal	12,35	13,00	-0,65
ND4	Adrenal	12,71	13,41	-0,70
ND5	Adrenal	10,57	11,30	-0,73
ND6	Adrenal	10,92	11,55	-0,62
NGB	Adrenal	3,37	3,89	-0,52
NOV	Adrenal	3,13	3,77	-0,64
NPPA	Adrenal	4,48	5,19	-0,72
NPTX1	Adrenal	4,19	3,39	0,80
NPY	Adrenal	6,93	8,28	-1,35
NR4A2	Adrenal	4,58	5,13	-0,54
NRSN1	Adrenal	4,72	3,90	0,82
OTOS	Adrenal	5,81	6,46	-0,65
PFKFB4	Adrenal	3,97	4,61	-0,64
PLCD1	Adrenal	4,72	5,27	-0,55
PRPS2	Adrenal	5,34	7,29	-1,95
PTX3	Adrenal	2,39	3,00	-0,61
RAB17	Adrenal	3,01	3,78	-0,76
RASL11A	Adrenal	5,11	6,37	-1,25
RBP1	Adrenal	6,59	7,25	-0,66
RGS1	Adrenal	4,26	3,51	0,75
RHBG	Adrenal	3,90	4,40	-0,50
RHOD	Adrenal	2,77	3,36	-0,59
Saa3	Adrenal	6,64	5,61	1,02
SHH	Adrenal	2,33	3,14	-0,81
SLC7A1	Adrenal	3,86	3,21	0,65
SLIT2	Adrenal	3,09	3,60	-0,51
SMAGP	Adrenal	3,34	3,90	-0,56
snosnR61	Adrenal	2,81	3,68	-0,87
SOCS3	Adrenal	3,24	3,82	-0,58
STBD1	Adrenal	3,70	4,25	-0,55
SULT1E1	Adrenal	7,82	9,06	-1,24
SYT1	Adrenal	4,21	3,53	0,68
TAF7L	Adrenal	2,43	3,29	-0,86
TMEM158	Adrenal	3,99	4,51	-0,52
TMEM229B	Adrenal	3,73	4,20	-0,47
TMEM59L	Adrenal	3,60	4,15	-0,54
TNNI3	Adrenal	5,14	5,62	-0,47
TRAF1	Adrenal	4,79	5,39	-0,60
TSKU	Adrenal	3,04	3,61	-0,58
VWA7	Adrenal	3,00	3,56	-0,56
ACHE	Hipotálamo	5,95	4,94	1,01
ADAM11	Hipotálamo	2,06	2,78	-0,72
ADCYAP1	Hipotálamo	2,97	1,38	1,60
ALCAM	Hipotálamo	5,24	4,69	0,55
ALDH1A1	Hipotálamo	4,97	4,21	0,76
ANXA1	Hipotálamo	3,78	3,01	0,77
ASS1	Hipotálamo	5,27	4,53	0,74
BAIAP3	Hipotálamo	5,68	3,41	2,27
BLA-DQB	Hipotálamo	6,04	5,26	0,78

Tabela suplementar 1 - Genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Gene	Tecido	Baixa EA*	Alta EA*	Baixa-Alta EA*
BTG2	Hipotálamo	4,15	3,42	0,73
C5AR1	Hipotálamo	3,76	3,06	0,70
C5H12orf75	Hipotálamo	3,59	4,34	-0,75
CALB2	Hipotálamo	7,18	6,28	0,89
CALCR	Hipotálamo	5,15	4,50	0,65
CAMK2D	Hipotálamo	5,16	5,65	-0,49
CAPS	Hipotálamo	3,44	2,44	1,00
CARTPT	Hipotálamo	3,35	1,83	1,52
CCDC136	Hipotálamo	3,80	4,37	-0,56
CHGB	Hipotálamo	6,84	6,04	0,80
CHRNA2	Hipotálamo	2,09	2,95	-0,86
COCH	Hipotálamo	3,88	2,79	1,09
COL1A2	Hipotálamo	3,55	2,73	0,82
CPNE7	Hipotálamo	3,11	4,13	-1,02
CPXM2	Hipotálamo	4,23	3,23	1,00
CRABP1	Hipotálamo	5,46	4,77	0,69
CRTAC1	Hipotálamo	3,03	2,16	0,87
CTNNBIP1	Hipotálamo	4,60	5,08	-0,49
CTXN1	Hipotálamo	5,78	4,82	0,96
CYB561	Hipotálamo	3,98	3,21	0,78
CYBA	Hipotálamo	6,06	5,51	0,55
DIRAS2	Hipotálamo	3,60	4,27	-0,67
DIRAS3	Hipotálamo	8,21	7,68	0,53
DLK1	Hipotálamo	3,64	1,70	1,93
DRD2	Hipotálamo	4,02	3,20	0,82
DZIP1	Hipotálamo	6,17	5,65	0,51
EDNRB	Hipotálamo	4,13	3,41	0,71
EFEMP1	Hipotálamo	3,86	3,28	0,59
EGR1	Hipotálamo	4,74	3,75	0,99
ENC1	Hipotálamo	4,37	5,08	-0,71
ENSBTAG00000004836	Hipotálamo	3,86	3,27	0,60
ENSBTAG000000010448	Hipotálamo	2,56	3,25	-0,69
ENSBTAG000000023338	Hipotálamo	4,74	4,05	0,69
ENSBTAG000000025126	Hipotálamo	6,41	5,43	0,98
ENSBTAG000000027075	Hipotálamo	3,87	5,00	-1,13
ENSBTAG000000027962	Hipotálamo	2,35	3,07	-0,72
ENSBTAG000000032057	Hipotálamo	3,08	4,05	-0,97
ENSBTAG000000035654	Hipotálamo	3,13	3,84	-0,71
ENSBTAG000000037605	Hipotálamo	6,16	4,91	1,25
ENSBTAG000000038326	Hipotálamo	6,04	4,70	1,34
ENSBTAG000000046640	Hipotálamo	3,23	2,23	0,99
ENSBTAG000000046833	Hipotálamo	2,97	1,14	1,83
ENSBTAG000000046933	Hipotálamo	4,99	5,50	-0,52
ENSBTAG000000047029	Hipotálamo	5,89	5,38	0,51
ENSBTAG000000047595	Hipotálamo	3,16	1,30	1,87
FKBP11	Hipotálamo	4,11	3,47	0,63
FKBP5	Hipotálamo	4,93	3,99	0,94
FOS	Hipotálamo	5,37	4,74	0,63
GABBR2	Hipotálamo	4,38	5,04	-0,66
GABRA5	Hipotálamo	2,33	3,16	-0,83
GALNT9	Hipotálamo	2,22	2,95	-0,73
GNG12	Hipotálamo	3,73	3,13	0,59
GPR153	Hipotálamo	2,12	2,85	-0,74
GPX3	Hipotálamo	6,07	5,49	0,58
GSG1L	Hipotálamo	3,62	3,02	0,60
HDC	Hipotálamo	3,13	0,63	2,51
IGFBP6	Hipotálamo	4,54	3,92	0,62
IGSF21	Hipotálamo	4,00	4,63	-0,63
JUNB	Hipotálamo	5,11	4,39	0,71
KLHDC8A	Hipotálamo	3,73	3,09	0,64
MAOB	Hipotálamo	5,78	5,19	0,59
MGC157368	Hipotálamo	6,35	5,70	0,65

Tabela suplementar 1 - Genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Gene	Tecido	Baixa EA*	Alta EA*	Baixa-Alta EA*
MT1A	Hipotálamo	6,79	6,11	0,68
MT1E	Hipotálamo	4,05	3,04	1,02
MT2	Hipotálamo	8,56	8,01	0,55
NEURL1	Hipotálamo	4,14	3,34	0,80
NFAM1	Hipotálamo	4,30	3,61	0,69
NNAT	Hipotálamo	7,32	5,99	1,32
NR4A1	Hipotálamo	4,73	3,74	0,99
NRN1	Hipotálamo	4,52	5,06	-0,54
NRSN2	Hipotálamo	5,37	4,80	0,57
NSMF	Hipotálamo	6,36	6,89	-0,53
PAK1	Hipotálamo	5,54	6,04	-0,50
PCP4L1	Hipotálamo	5,62	5,05	0,57
PDLIM7	Hipotálamo	3,79	2,97	0,82
PEG10	Hipotálamo	5,57	4,62	0,96
PENK	Hipotálamo	4,87	2,91	1,96
PLCH2	Hipotálamo	2,52	3,20	-0,68
PMCH	Hipotálamo	3,65	1,06	2,59
PRKCG	Hipotálamo	4,06	4,58	-0,52
PTK2B	Hipotálamo	3,33	3,88	-0,55
PTPN5	Hipotálamo	4,20	3,35	0,85
PVALB	Hipotálamo	4,53	5,24	-0,70
QPCT	Hipotálamo	3,79	2,56	1,23
RAB3B	Hipotálamo	4,04	3,16	0,88
RARRES2	Hipotálamo	5,72	5,07	0,66
RGS1	Hipotálamo	4,15	3,44	0,71
RGS16	Hipotálamo	2,84	3,49	-0,65
RGS4	Hipotálamo	4,49	3,80	0,69
RLBP1	Hipotálamo	2,48	3,12	-0,64
RNASET2	Hipotálamo	4,56	3,89	0,67
SCG2	Hipotálamo	7,73	6,45	1,28
SCN1B	Hipotálamo	5,54	6,01	-0,47
SEMA7A	Hipotálamo	4,85	5,52	-0,67
SLC18A2	Hipotálamo	3,71	1,93	1,78
SLC24A2	Hipotálamo	4,29	4,82	-0,53
SLC24A3	Hipotálamo	5,09	5,63	-0,54
SNCG	Hipotálamo	6,56	4,76	1,80
SNORD14	Hipotálamo	2,87	1,97	0,90
snoU2	Hipotálamo	19,00	2,30	3,26
SST	Hipotálamo	5,40	4,35	1,05
STUM	Hipotálamo	2,50	3,32	-0,82
SYNDIG1L	Hipotálamo	4,25	3,39	0,85
SYT2	Hipotálamo	3,23	4,13	-0,90
SYT5	Hipotálamo	5,05	4,50	0,55
TAC1	Hipotálamo	4,01	2,60	1,41
TAC3	Hipotálamo	3,53	1,21	2,31
TM4SF1	Hipotálamo	3,68	3,09	0,59
TMEM255A	Hipotálamo	3,58	2,65	0,93
TTC12	Hipotálamo	2,90	2,08	0,82
VGF	Hipotálamo	5,11	4,43	0,67
VWA5A	Hipotálamo	5,81	4,98	0,83
VWC2	Hipotálamo	3,06	3,69	-0,62
ZDHHC22	Hipotálamo	4,08	4,83	-0,75
ZFP36	Hipotálamo	5,41	4,86	0,55
ZMAT4	Hipotálamo	2,23	3,02	-0,78
5S rRNA	Fígado	1,18	2,50	-1,32
ABCC5	Fígado	2,55	1,63	0,92
ACSM5	Fígado	2,64	1,38	1,26
ADHFE1	Fígado	4,46	3,72	0,74
AKR1C4	Fígado	3,88	2,93	0,94
ANXA13	Fígado	4,16	5,24	-1,08
ARG2	Fígado	1,16	2,14	-0,98
BHMT	Fígado	7,23	8,22	-0,98

Tabela suplementar 1 - Genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Gene	Tecido	Baixa EA*	Alta EA*	Baixa-Alta EA*
BOLA-DQA5	Fígado	1,63	2,87	-1,24
bta-mir-122	Fígado	3,31	4,66	-1,35
C1RL	Fígado	2,68	1,73	0,95
CCL4	Fígado	2,84	4,01	-1,16
CD247	Fígado	2,08	3,06	-0,99
CDHR5	Fígado	2,08	3,16	-1,07
CNN1	Fígado	2,00	3,16	-1,16
CXCL17	Fígado	3,44	4,62	-1,18
CXCL3	Fígado	6,34	5,69	0,65
CYP2E1	Fígado	7,01	3,20	3,81
DENND2A	Fígado	2,58	3,75	-1,18
DLK1	Fígado	0,85	1,94	-1,09
ENSBTAG00000001219	Fígado	4,51	5,95	-1,44
ENSBTAG00000001851	Fígado	3,44	5,53	-2,09
ENSBTAG00000010907	Fígado	3,80	5,17	-1,37
ENSBTAG00000021368	Fígado	3,07	2,09	0,97
ENSBTAG00000025260	Fígado	1,85	0,79	1,06
ENSBTAG00000031160	Fígado	6,12	7,38	-1,26
ENSBTAG00000032057	Fígado	3,02	4,54	-1,52
ENSBTAG00000034323	Fígado	2,72	1,77	0,94
ENSBTAG00000039237	Fígado	2,46	4,89	-2,43
ENSBTAG00000039321	Fígado	3,54	2,62	0,92
ENSBTAG00000039928	Fígado	4,39	3,13	1,26
ENSBTAG00000040409	Fígado	7,17	6,01	1,16
ENSBTAG00000043729	Fígado	1,60	2,64	-1,03
ENSBTAG00000046076	Fígado	1,89	3,05	-1,16
ENSBTAG00000047121	Fígado	3,67	5,30	-1,63
ENSBTAG00000047529	Fígado	3,90	5,39	-1,49
ENSBTAG00000047700	Fígado	2,62	3,81	-1,19
ENSBTAG00000047816	Fígado	1,35	2,46	-1,11
ENSBTAG00000048013	Fígado	5,01	4,21	0,80
ENSBTAG00000048049	Fígado	4,85	6,15	-1,30
ENSBTAG00000048135	Fígado	6,03	7,44	-1,42
ENSBTAG00000048210	Fígado	1,22	2,51	-1,29
FABP6	Fígado	0,03	1,80	-1,77
FADS2	Fígado	3,31	2,48	0,82
FBXO44	Fígado	2,42	1,10	1,32
FETUB	Fígado	7,56	6,85	0,71
FGF21	Fígado	2,92	4,39	-1,47
FST	Fígado	1,51	2,54	-1,03
FXVD2	Fígado	0,92	2,06	-1,14
GPC3	Fígado	1,92	0,75	1,17
GPR143	Fígado	2,06	3,18	-1,12
HAL	Fígado	3,34	4,32	-0,98
HSD17B12	Fígado	3,42	2,57	0,85
IGFBP1	Fígado	4,43	6,37	-1,93
IL1R2	Fígado	2,24	0,88	1,36
JCHAIN	Fígado	3,76	4,74	-0,98
KAT6A	Fígado	0,94	1,84	-0,90
KEL	Fígado	0,61	1,70	-1,09
KIAA0753	Fígado	2,95	1,92	1,02
MGC137099	Fígado	9,57	8,92	0,65
MGP	Fígado	4,23	5,45	-1,22
M-SAA3.2	Fígado	2,78	4,07	-1,29
MUSTN1	Fígado	2,17	3,32	-1,14
NR0B2	Fígado	2,40	3,58	-1,19
PBLD	Fígado	4,27	3,57	0,70
PON1	Fígado	5,04	2,32	2,72
PPP1R3B	Fígado	4,64	3,99	0,65
PRL	Fígado	0,12	1,86	-1,74
PTGDS	Fígado	2,89	4,31	-1,42
REC8	Fígado	2,15	0,44	1,71

Tabela suplementar 1 - Genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Gene	Tecido	Baixa EA*	Alta EA*	Baixa-Alta EA*
RND1	Fígado	1,82	3,26	-1,44
RNF125	Fígado	2,07	1,12	0,95
SDS	Fígado	4,32	5,37	-1,05
SERPINI2	Fígado	2,40	4,00	-1,60
SLC16A11	Fígado	3,67	4,69	-1,02
SLC17A4	Fígado	2,17	1,36	0,82
SLC30A3	Fígado	1,16	2,18	-1,02
SMIM6	Fígado	0,89	1,87	-0,98
SNORA17	Fígado	1,22	2,25	-1,03
SNORA3	Fígado	0,51	1,91	-1,40
SNORA63	Fígado	0,53	1,76	-1,23
SNORA73	Fígado	0,89	2,56	-1,67
SNORD39	Fígado	0,69	1,78	-1,09
SNORD47	Fígado	1,89	0,30	1,59
SNORD96	Fígado	2,23	1,30	0,92
SOD3	Fígado	3,75	1,80	1,95
SPNS3	Fígado	0,87	1,79	-0,92
TMED6	Fígado	2,82	1,79	1,03
TMEM45A	Fígado	2,07	4,14	-2,07
U4	Fígado	0,89	2,90	-2,01
U4	Fígado	2,07	4,05	-1,98
ACTA2	Músculo	3,27	4,35	-1,08
ACTC1	Músculo	4,64	3,93	0,71
ADM	Músculo	2,15	1,47	0,69
AIF1L	Músculo	2,59	1,62	0,97
ANGPTL4	Músculo	3,37	4,21	-0,85
ANKRD1	Músculo	8,36	7,52	0,84
AQP1	Músculo	2,10	3,04	-0,93
ASS1	Músculo	3,97	3,42	0,54
ATP2B2	Músculo	2,32	1,36	0,96
BARX2	Músculo	3,59	2,16	1,44
BGN	Músculo	1,32	2,21	-0,88
bta-mir-1281	Músculo	1,85	0,71	1,14
bta-mir-29c	Músculo	2,36	0,98	1,39
BTG2	Músculo	5,77	5,19	0,58
C15orf61	Músculo	4,06	3,51	0,55
CCNG2	Músculo	2,47	1,65	0,82
CDKN1A	Músculo	3,88	3,12	0,76
CISH	Músculo	2,44	3,66	-1,22
CSRP3	Músculo	10,55	11,15	-0,60
CSTB	Músculo	3,70	2,82	0,88
DAPK2	Músculo	4,11	3,54	0,56
DNAJB1	Músculo	3,46	4,01	-0,55
DOC2G	Músculo	2,22	1,13	1,09
ENHO	Músculo	3,18	2,20	0,98
ENSBTAG00000000560	Músculo	0,94	1,77	-0,83
ENSBTAG00000001851	Músculo	2,25	1,31	0,94
ENSBTAG00000001858	Músculo	4,88	5,41	-0,53
ENSBTAG00000003152	Músculo	2,03	1,10	0,93
ENSBTAG00000006383	Músculo	5,75	6,30	-0,55
ENSBTAG000000015297	Músculo	2,61	1,53	1,08
ENSBTAG000000025383	Músculo	1,65	2,64	-0,99
ENSBTAG000000027075	Músculo	3,08	4,19	-1,11
ENSBTAG000000027962	Músculo	4,01	5,39	-1,38
ENSBTAG000000031082	Músculo	1,70	2,52	-0,81
ENSBTAG000000031913	Músculo	3,64	4,16	-0,52
ENSBTAG000000032057	Músculo	3,77	4,43	-0,65
ENSBTAG000000034662	Músculo	4,74	5,29	-0,56
ENSBTAG000000035654	Músculo	1,35	2,01	-0,66
ENSBTAG000000037605	Músculo	2,72	1,65	1,08
ENSBTAG000000037794	Músculo	4,25	3,71	0,54
ENSBTAG000000039486	Músculo	1,49	2,45	-0,96

Tabela suplementar 1 - Genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Gene	Tecido	Baixa EA*	Alta EA*	Baixa-Alta EA*
ENSBTAG00000039620	Músculo	1,70	2,39	-0,69
ENSBTAG00000044871	Músculo	2,36	1,66	0,70
ENSBTAG00000046177	Músculo	5,01	6,83	-1,81
ENSBTAG00000047029	Músculo	5,48	4,90	0,58
ENSBTAG00000047561	Músculo	3,45	3,97	-0,53
FLNA	Músculo	2,35	3,19	-0,84
FMOD	Músculo	0,91	1,96	-1,05
FOSL2	Músculo	2,69	1,78	0,91
FZD4	Músculo	1,42	2,11	-0,69
GAS7	Músculo	2,29	1,00	1,30
GDAP1	Músculo	3,13	2,44	0,69
GREB1	Músculo	1,25	2,06	-0,80
HIST1H1C	Músculo	2,45	1,67	0,78
HOXA4	Músculo	0,82	1,73	-0,92
HOXC6	Músculo	1,98	3,32	-1,34
HOXC8	Músculo	1,98	3,43	-1,44
HOXC9	Músculo	1,03	1,76	-0,72
HR	Músculo	2,80	1,98	0,83
HTRA1	Músculo	4,75	3,93	0,81
IGFBP6	Músculo	4,32	4,81	-0,50
INHA	Músculo	3,40	2,14	1,26
KCNIP2	Músculo	2,81	2,13	0,68
KIAA0408	Músculo	1,98	2,64	-0,65
LRRN1	Músculo	2,41	1,67	0,75
MYBPH	Músculo	4,08	3,51	0,56
MYH1	Músculo	10,60	8,93	1,67
MYH2	Músculo	11,73	12,27	-0,54
MYLK4	Músculo	3,42	2,14	1,28
MYOD1	Músculo	1,75	3,01	-1,26
NPNT	Músculo	2,06	1,05	1,01
NUPR1	Músculo	3,03	2,34	0,69
OTUD1	Músculo	6,43	5,81	0,61
OXT	Músculo	1,22	2,89	-1,67
PCBD1	Músculo	2,01	0,50	1,51
PEBP4	Músculo	5,30	4,75	0,56
PFKFB3	Músculo	6,87	5,98	0,90
PI16	Músculo	0,97	1,77	-0,80
PIM1	Músculo	1,99	1,23	0,76
PITX1	Músculo	2,03	1,13	0,90
PM20D2	Músculo	2,15	1,39	0,76
PPP1R3C	Músculo	6,88	6,21	0,67
PVALB	Músculo	2,71	0,07	2,64
RASD1	Músculo	3,31	1,94	1,37
RBM3	Músculo	5,92	5,20	0,72
RNASE13	Músculo	2,01	0,96	1,06
SBK2	Músculo	4,12	2,90	1,22
SERPINE1	Músculo	2,89	2,10	0,79
SESN3	Músculo	4,61	3,90	0,71
SFRS5	Músculo	3,87	3,24	0,63
SLC43A2	Músculo	4,28	3,73	0,54
snoU82P	Músculo	2,62	1,54	1,09
TAGLN	Músculo	4,79	5,28	-0,49
TIPARP	Músculo	4,52	3,96	0,56
TMBIM1	Músculo	5,12	4,53	0,59
TMEM120A	Músculo	4,07	4,66	-0,59
TNFAIP2	Músculo	1,93	0,97	0,96
TPPP2	Músculo	2,21	1,51	0,69
TRIM45	Músculo	2,88	3,52	-0,64
TRIM63	Músculo	7,29	6,71	0,58
UCP2	Músculo	3,20	2,42	0,78
VGLL2	Músculo	3,81	4,36	-0,56
ZIC1	Músculo	1,47	2,42	-0,95

Tabela suplementar 1 - Genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Gene	Tecido	Baixa EA*	Alta EA*	Baixa-Alta EA*
ZNF385C	Músculo	0,96	1,87	-0,90
ACTA2	Pituitária	5,43	4,49	0,95
ACTG2	Pituitária	2,91	1,99	0,92
ADH6	Pituitária	3,07	3,53	-0,46
ALCAM	Pituitária	4,28	3,70	0,58
AMIGO2	Pituitária	5,06	4,26	0,80
APOA1	Pituitária	3,15	2,14	1,01
AQP1	Pituitária	2,53	3,34	-0,81
ATF3	Pituitária	4,10	4,51	-0,41
ATP8	Pituitária	9,45	8,44	1,01
BOLA-DQA5	Pituitária	2,53	3,65	-1,11
BST1	Pituitária	3,51	4,08	-0,57
BTG2	Pituitária	6,64	7,22	-0,57
C5AR2	Pituitária	2,97	1,99	0,98
CA3	Pituitária	0,81	3,27	-2,46
CAV1	Pituitária	4,78	4,04	0,74
CCDC152	Pituitária	4,33	3,73	0,60
CNN1	Pituitária	3,78	2,45	1,33
COX7C	Pituitária	5,13	4,60	0,53
CRYAB	Pituitária	6,08	5,55	0,53
CRYM	Pituitária	4,94	4,30	0,64
CTGF	Pituitária	5,01	4,27	0,73
CYR61	Pituitária	3,89	3,26	0,63
DAPL1	Pituitária	3,80	4,60	-0,80
DCXR	Pituitária	6,47	7,08	-0,61
DES	Pituitária	4,40	3,03	1,37
DLK1	Pituitária	6,34	7,01	-0,67
DOT1L	Pituitária	3,47	2,88	0,59
DSC3	Pituitária	2,68	1,90	0,78
ELFN1	Pituitária	2,61	1,80	0,80
ENSBTAG00000000560	Pituitária	1,71	2,87	-1,16
ENSBTAG000000003352	Pituitária	4,69	5,22	-0,53
ENSBTAG000000005146	Pituitária	6,44	6,84	-0,40
ENSBTAG000000006383	Pituitária	7,69	8,19	-0,50
ENSBTAG000000009656	Pituitária	4,07	5,03	-0,96
ENSBTAG0000000020564	Pituitária	2,33	3,28	-0,95
ENSBTAG0000000027075	Pituitária	4,50	5,68	-1,18
ENSBTAG0000000031082	Pituitária	3,91	4,82	-0,91
ENSBTAG0000000031785	Pituitária	5,73	6,14	-0,41
ENSBTAG0000000031834	Pituitária	4,27	4,67	-0,40
ENSBTAG0000000032057	Pituitária	3,17	4,00	-0,84
ENSBTAG0000000035654	Pituitária	2,30	2,97	-0,67
ENSBTAG0000000037605	Pituitária	6,15	5,38	0,78
ENSBTAG0000000039236	Pituitária	7,68	6,79	0,89
ENSBTAG0000000043706	Pituitária	4,76	3,87	0,89
EPYC	Pituitária	3,29	4,55	-1,26
FKBP7	Pituitária	4,54	5,36	-0,83
FN1	Pituitária	2,87	1,89	0,98
FSHB	Pituitária	8,99	7,82	1,17
GADD45B	Pituitária	4,83	5,56	-0,74
GAS1	Pituitária	3,49	3,95	-0,46
HIST1H1C	Pituitária	3,73	4,30	-0,58
HTR1F	Pituitária	2,69	1,88	0,81
IFI30	Pituitária	3,09	3,55	-0,46
IGFBP3	Pituitária	4,78	5,27	-0,49
IGFBP6	Pituitária	6,15	5,54	0,62
JAK3	Pituitária	3,52	4,18	-0,66
KLK7	Pituitária	2,30	3,08	-0,78
LUZP2	Pituitária	2,83	1,78	1,05
MIR3618	Pituitária	3,46	2,86	0,60
MT1A	Pituitária	3,79	2,70	1,09
MT1E	Pituitária	4,46	3,86	0,59

Tabela suplementar 1 - Genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Gene	Tecido	Baixa EA*	Alta EA*	Baixa-Alta EA*
MUSTN1	Pituitária	3,57	2,28	1,28
MYH11	Pituitária	3,17	1,95	1,22
NEUROD4	Pituitária	4,48	4,92	-0,44
NOV	Pituitária	4,17	3,40	0,77
NR4A2	Pituitária	5,88	6,31	-0,42
NREP	Pituitária	3,29	3,69	-0,41
PALMD	Pituitária	2,30	2,89	-0,58
PCOLCE	Pituitária	3,74	4,18	-0,44
PCSK2	Pituitária	3,78	2,86	0,93
PGAP2	Pituitária	3,61	4,06	-0,44
PGF	Pituitária	2,56	3,36	-0,80
PMF1	Pituitária	1,65	2,59	-0,93
PRR15	Pituitária	3,36	3,77	-0,41
PTGR1	Pituitária	3,43	2,69	0,74
RD3	Pituitária	2,92	3,33	-0,41
RGS4	Pituitária	1,78	2,50	-0,73
S100A4	Pituitária	3,66	2,76	0,90
SCGB1D	Pituitária	3,58	5,33	-1,75
SCOC	Pituitária	5,19	4,66	0,53
SFRP2	Pituitária	2,65	1,06	1,59
SGPP2	Pituitária	1,97	2,60	-0,63
SLC2A4	Pituitária	3,10	2,15	0,94
SNORD107	Pituitária	3,18	1,97	1,21
SPINK7	Pituitária	2,32	3,27	-0,95
SPP1	Pituitária	9,01	8,35	0,66
SULF2	Pituitária	4,34	4,87	-0,52
TAGLN	Pituitária	5,84	5,08	0,77
TBX19	Pituitária	4,97	4,44	0,53
TMEM213	Pituitária	5,05	5,77	-0,72
TNFRSF12A	Pituitária	5,30	4,62	0,67
TNFRSF18	Pituitária	4,16	3,48	0,68
TPM2	Pituitária	3,78	3,19	0,59
TSHB	Pituitária	9,85	10,96	-1,11
U3	Pituitária	2,49	3,21	-0,72
VIP	Pituitária	0,80	2,56	-1,76
WFDC2	Pituitária	3,17	4,26	-1,09
WIF1	Pituitária	3,72	2,93	0,79

*Log2 FPKM

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão.

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
5S_rRNA	DE	F	F		
A1BG	TS	F			
A2M	SEC	A		AFM	
ABAT	SNP	H			
ABCC5	DE	A	F		
ABCC6	TS	F			
ABCC9	SNP	M			
ABRA	TS	M			
ACAD11	SNP	F			
ACHE	DE	H	H		
ACSM2A	TS	F			
ACSM3	TS	F			
ACSM5	DE	M	F		
ACTA1	TS	M			
ACTA2	DE	F	MP		
ACTC1	DE	M	M		
ACTG2	DE	A	P		
ACTN2	TS	M			
ACTN3	TS	M			
ADAM11	DE	H	H		
ADAM33	SNP	P			
ADAMTS4	DE	H	A		
ADAMTS7	SEC	F		A	
ADAP1	TS	H			
ADCYAP1	DE	H	H		
ADH4	TS	F			
ADH6	DE	F	P		
ADHFE1	DE	F	F		
ADIPOQ	SEC	M		A	
ADM	DE	A	M		
ADPRHL1	TSSNP	M			
ADTRP	TS	F			
AEBP1	REG	A			A
AFM	TSSEC	F		F	
AFMID	SNP	F			
AGMAT	TS	F			
AGRP	SEC	F		A	
AGT	SEC	H		AFM	
AGXT	TS	F			
AGXT2	TS	F			
AHSG	SEC	F		F	
AIF1L	DE	H	M		
AKR1C3	TS	F			
AKR1C4	DE	F	F		
ALB	TS	F			
ALCAM	DE	H	HP		
ALDH1A1	DE	A	H		
ALDH6A1	SNP	F			
ALDH8A1	TS	F			
ALDH9A1	SEC	F		AFM	
ALG13	SNP	H			
ALKBH1	SEC	P		AFM	
AMBP	TS	F			
AMH	DE	A	A		
AMIGO2	DE	P	P		
AMMECR1	SNP	P			
AMOT	SNP	M			
AMPD1	TS	M			
AMY2B	SEC	F		AFM	
ANG	SEC	F		AF	
ANGPT2	SEC	P		F	
ANGPTL3	TSSEC	F		F	
ANGPTL4	DE	F	M		

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
ANGPTL6	SEC	F		F	
ANGPTL8	TS	F			
ANK3	SNP	H			
ANKRD1	DETS	M	M		
ANKRD2	TS	M			
ANKRD23	TS	M			
ANXA1	DE	P	H		
ANXA13	DE	F	F		
AOC1	TS	F			
AOX1	SNP	F			
APBB1	REG	H			P
APCS	TSSEC	F		F	
APIP	SNP	M			
APOA1	DE	F	AP		
APOA2	TS	F			
APOA4	TSSEC	F		F	
APOA5	TSSEC	F		F	
APOB	SEC	F		F	
APOBEC2	TS	M			
APOC2	SEC	F		AF	
APOC3	TSSEC	F		F	
APOC4	TSSEC	F		F	
APOD	SEC	H		AM	
APOE	SEC	F		AFM	
APOF	TSSEC	F		F	
APOH	TS	F			
APOM	TS	F			
AQP1	DE	A	MP		
AQP7	TS	M			
AQP8	TS	F			
AQP9	TS	F			
ARG1	TS	F			
ARG2	DE	P	F		
ARHGAP35	SNP	M			
ARPC1B	SNP	F			
ARSB	SEC	H		AF	
ARSK	SEC	A		AF	
ASB12	TS	M			
ASB2	TS	M			
ASB5	TS	M			
ASGR1	TS	F			
ASGR2	TS	F			
ASNSD1	SNP	M			
ASPDH	TS	F			
ASPG	TS	F			
ASPH	SNP	M			
ASPN	SEC	F		AFM	
ASS1	DE	F	HM		
ATF3	DE	M	P		
ATG4A	SNP	M			
ATG7	SNP	H			
ATP1A2	DE	H	A		
ATP1B4	TS	M			
ATP2A1	TS	M			
ATP2B2	DE	H	M		
ATP6V0E1	SNP	A			
ATP6V1G2	TS	H			
ATP6V1H	SNP	H			
ATP8	DEREG	M	AP		H
ATP8B3	TS	F			
ATRN	SNP	P			
AUH	SEC	A		AFM	

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
AVPR1A	DE	A	A		
AZGP1	TS	F			
ApoN	TS	F			
B2M	SEC	F		AFM	
B4GAT1	SEC	H		AFM	
BAIAP3	DE	P	H		
BARX2	DE	M	M		
BCAN	TSSEC	H		A	
BCAS1	TS	H			
BCL3	DE	F	A		
BCL6	REG	M			A
BCOR	SNP	M			
BGN	DE	F	M		
BHLHE40	REG	M			A
BHMT	DETS	F	F		
BIN1	SNP	M			
BIRC5	SNP	F			
BLA-DQB	DE	F	AH		
BMP1	SEC	A		AF	
BMP3	DE	A	A		
BMPER	SEC	F		F	
BNIP1	SNP	P			
BOLA-DQA5	DE	A	AFP		
BST1	DE	P	P		
BTF3	REG	M			P
BTG2	DE	P	HMP		
C10orf71	TS	M			
C11H9orf116	DE	F	A		
C15orf61	DE	M	M		
C16orf72	SNP	M			
C1QA	SEC	F		AFM	
C1QB	SEC	F		AFM	
C1QBP	REG	M			P
C1QC	SEC	F		AFM	
C1QTNF12	TS	F			
C1QTNF7	SEC	F		A	
C1RL	DE	F	F		
C2	TS	F			
C29H11orf86	TS	F			
C4BPA	TSSEC	F		F	
C4BPB	TSSEC	F		F	
C5	TSSEC	F		AF	
C5AR1	DE	H	H		
C5AR2	DE	A	P		
C5H12orf75	DE	A	H		
C6	TSSEC	F		AF	
C7	SEC	A		AF	
C8A	TSSEC	F		F	
C8B	TS	F			
C8G	SEC	F		AFM	
C9	TSSEC	F		F	
C9orf84	DE	A	A		
CA2	DE	H	A		
CA3	DE	M	P		
CA8	SNP	A			
CACNA1G	SNP	H			
CACNA1S	TS	M			
CACNB4	SNP	H			
CACNG1	TS	M			
CACNG6	TS	M			
CALB2	DETS	H	H		
CALCR	DE	H	H		

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC
CAMK2D	DE	M	H	
CANT1	SNP	A		
CAPN3	TS	M		
CAPN6	SNP	P		
CAPS	DE	P	H	
CARHSP1	SNP	F		
CARTPT	DE	P	H	
CASK	SNP	H		
CASQ2	TS	M		
CAST	SNP	M		
CAV1	DE	M	P	
CAV3	TS	M		
CAVIN1	REG	M		F
CAVIN4	TS	M		
CBLN4	SEC	M		AH
CCBE1	DE	A	A	
CCDC136	DE	H	H	
CCDC151	SNP	F		
CCDC152	DE	F	P	
CCK	SEC	H		H
CCKBR	SNP	F		
CCL14	SEC	F		AFM
CCL16	SEC	F		F
CCL2	SEC	A		AFM
CCL21	DESEC	A	A	AFM
CCL4	DE	F	F	
CCNG2	DE	P	M	
CD14	SEC	F		AFM
CD247	DE	H	F	
CD5L	TSSEC	F		F
CDC16	SNP	M		
CDH13	SNP	P		
CDHR5	DE	F	F	
CDKN1A	DE	P	M	
CDO1	DE	F	A	
CEND1	TS	H		
CES1	TS	F		
CES3	TS	F		
CFD	SEC	F		AM
CFI	SEC	F		AFM
CFP	SNP	F		
CGA	SEC	P		P
CGN1	TS	F		
CHCHD7	SNP	F		
CHD7	SNP	P		
CHGA	SEC	A		A
CHGB	DE	A	H	
CHIA	TS	F		
CHRD	TSSEC	F		AFM
CHRD1	SNP	P		
CHRNA1	TS	M		
CHRNA2	DE	H	H	
CHST13	TS	F		
CIDEB	TS	F		
CISH	DE	F	M	
CITED1	REG	P		A
CKM	TS	M		
CLDN11	DE	H	A	
CLDN2	SNP	F		
CLEC11A	SEC	F		AFM
CLEC16A	SNP	P		
CLP1	SNP	A		

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
CMBL	DE	F	A		
CMPK1	SEC	F		AFM	
CMTM5	TS	H			
CMYA5	TS	M			
CNN1	DE	A	FP		
CNTFR	SNP	A			
CNTN1	SEC	H		A	
CNTN3	SEC	F		AF	
COBL	TS	M			
COCH	DE	H	H		
COL15A1	SEC	M		AM	
COL1A2	DESEC	M	H	AFM	
COL22A1	SNP	M			
COL4A4	SEC	A		AM	
COL4A5	SNP	P			
COL6A1	SEC	A		AFM	
COL8A1	SEC	P		A	
COLEC10	SEC	F		F	
COQ6	SNP	A			
COX6A2	TS	M			
COX7C	DE	M	P		
CPB1	SEC	A		A	
CPB2	TSSEC	F		F	
CPN2	SEC	F		AF	
CPNE7	DE	H	H		
CPS1	TS	F			
CPXM2	DE	P	H		
CRABP1	DE	A	H		
CREB3L3	TS	F			
CREBRF	SNP	P			
CREG1	REG	F			P
CRH	SEC	F		HP	
CRHBP	SEC	H		AFP	
CRP	TS	F			
CRTAC1	DE	H	H		
CRYAB	DE	M	P		
CRYM	DEREG	P	P		H
CSF1	SNP	H			
CSR3P3	DETS	M	M		
CST3	SEC	H		AFM	
CST7	SEC	F		AF	
CSTB	DE	F	M		
CTBP1	REG	M			A
CTGF	DESEC	A	P	AFM	
CTNBP1	DE	H	H		
CTNND1	SNP	P			
CTSB	SEC	A		AFM	
CTSS	SEC	F		AFM	
CTSW	SEC	F		AF	
CTS2	SEC	F		AFM	
CTXN1	DE	H	H		
CUX2	SNP	F			
CXCL10	SEC	P		AF	
CXCL17	DE	F	F		
CXCL2	SEC	F		AF	
CXCL3	DETSSEC	F	F	F	
CXCL8	SEC	F		AF	
CXCL9	SEC	F		AF	
CXXC1	REG	F			A
CYB561	DE	A	H		
CYBA	DE	F	H		
CYP17A1	DETSSEC	A	A	A	

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
CYP1A2	TS	F			
CYP2B6	SNP	F			
CYP2C18	SEC	F		F	
CYP2C19	TSSEC	F		F	
CYP2E1	DETS	F	F		
CYP3A5	TS	F			
CYP4A11	TS	F			
CYP4F2	DE	F	A		
CYP7A1	SNP	F			
CYP8B1	TS	F			
CYR61	DE	M	P		
CYTH1	SNP	M			
CYTL1	SEC	F		A	
DAPK2	DE	M	M		
DAPL1	DE	P	AP		
DBH	TS	A			
DCUN1D4	SNP	P			
DCX	SNP	A			
DCXR	DETS	P	P		
DDB1	SNP	P			
DDX17	SEC	P		AFM	
DDX20	SEC	A		AFM	
DENND2A	DE	F	F		
DES	DE	M	P		
DGKQ	SNP	H			
DHRS7C	TS	M			
DIRAS2	DE	H	H		
DIRAS3	DE	A	H		
DKK3	SEC	H		AFM	
DLG1	SNP	H			
DLG3	SNP	F			
DLK1	DE	P	HFP		
DNAJB1	DE	A	M		
DNAL1	SNP	H			
DNM1	TS	H			
DOC2G	DE	M	M		
DOCK7	SNP	A			
DOK1	SNP	F			
DOT1L	DE	M	P		
DPT	DE	A	A		
DPYS	TS	F			
DRD2	DE	P	H		
DSC3	DE	P	P		
DUPD1	TS	M			
DUSP1	SNP	M			
DUSP13	TS	M			
DUSP27	TS	M			
DZIP1	DE	H	H		
E2F6	SNP	M			
ECM1	SEC	F		AFM	
ECM2	SEC	A		AFM	
EDN1	SEC	H		AF	
EDNRB	DE	H	H		
EFCAB6	SNP	P			
EFEMP1	DE	P	H		
EFNB1	SNP	A			
EGR1	DE	P	H		
EGR4	DE	A	A		
ELFN1	DE	P	P		
ELMSAN1	SNP	M			
ELN	SEC	M		AFM	
ELP3	SNP	A			

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
EMILIN2	SEC	A		A	
ENC1	DE	H	H		
ENDOG	SEC	F		AFM	
ENHO	DE	H	M		
ENSBTAG00000000258	TS	F			
ENSBTAG00000000560	DE	P	AMP		
ENSBTAG00000001219	DE	F	F		
ENSBTAG00000001443	TS	A			
ENSBTAG00000001608	TS	A			
ENSBTAG00000001851	DE	F	FM		
ENSBTAG00000001858	DE	M	M		
ENSBTAG00000003152	DE	F	M		
ENSBTAG00000003289	TS	F			
ENSBTAG00000003352	DE	A	P		
ENSBTAG00000004586	SNP	M			
ENSBTAG00000004596	TS	A			
ENSBTAG00000004836	DE	H	H		
ENSBTAG00000005146	DE	A	P		
ENSBTAG00000006383	DE	P	MP		
ENSBTAG00000006568	SNP	P			
ENSBTAG00000007043	TS	F			
ENSBTAG00000008564	TS	F			
ENSBTAG00000009656	DE	A	AP		
ENSBTAG00000009703	TS	M			
ENSBTAG00000010155	DE	F	A		
ENSBTAG00000010448	DE	H	H		
ENSBTAG00000010907	DE	M	F		
ENSBTAG00000012201	TS	F			
ENSBTAG00000014220	TS	F			
ENSBTAG00000015047	TS	F			
ENSBTAG00000015297	DE	M	M		
ENSBTAG00000015557	TS	F			
ENSBTAG00000017335	TS	F			
ENSBTAG00000020375	TS	F			
ENSBTAG00000020564	DE	P	P		
ENSBTAG00000020803	DE	A	A		
ENSBTAG00000021368	DE	F	F		
ENSBTAG00000022395	TS	F			
ENSBTAG00000022715	TS	F			
ENSBTAG00000023338	DE	P	H		
ENSBTAG00000023372	DE	A	A		
ENSBTAG00000023939	TS	F			
ENSBTAG00000024608	DE	F	A		
ENSBTAG00000024647	TS	F			
ENSBTAG00000024700	TS	F			
ENSBTAG00000025126	DE	P	H		
ENSBTAG00000025260	DE	F	F		
ENSBTAG00000025383	DE	M	M		
ENSBTAG00000026502	TS	F			
ENSBTAG00000027075	DE	F	AHMP		
ENSBTAG00000027930	SNP	F			
ENSBTAG00000027962	DE	M	AHM		
ENSBTAG00000030683	TS	F			
ENSBTAG00000030882	TS	F			
ENSBTAG00000031082	DE	F	AMP		
ENSBTAG00000031160	DE	F	AF		
ENSBTAG00000031687	REG	M			M
ENSBTAG00000031785	DE	A	P		
ENSBTAG00000031834	DE	F	P		
ENSBTAG00000031913	DE	M	M		
ENSBTAG00000032057	DE	M	AHFMP		
ENSBTAG00000032350	TS	F			

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
ENSBTAG00000034189	DE	F	A		
ENSBTAG00000034323	DE	H	F		
ENSBTAG00000034662	DE	M	M		
ENSBTAG00000035654	DE	F	HMP		
ENSBTAG00000037605	DE	P	AHMP		
ENSBTAG00000037613	TS	F			
ENSBTAG00000037794	DE	M	M		
ENSBTAG00000037824	TS	A			
ENSBTAG00000038058	TS	F			
ENSBTAG00000038326	DE	P	H		
ENSBTAG00000038461	TS	F			
ENSBTAG00000038549	TS	F			
ENSBTAG00000038849	TS	M			
ENSBTAG00000039196	TS	F			
ENSBTAG00000039236	DETS	P	P		
ENSBTAG00000039237	DE	F	F		
ENSBTAG00000039321	DE	F	F		
ENSBTAG00000039362	TS	F			
ENSBTAG00000039486	DE	M	M		
ENSBTAG00000039620	DE	A	M		
ENSBTAG00000039643	TS	F			
ENSBTAG00000039928	DE	F	F		
ENSBTAG00000040053	TS	M			
ENSBTAG00000040337	TS	F			
ENSBTAG00000040409	DETS	F	F		
ENSBTAG00000043706	DE	M	P		
ENSBTAG00000043729	DE	F	F		
ENSBTAG00000043803	TS	H			
ENSBTAG00000043978	SNP	H			
ENSBTAG00000044871	DE	M	M		
ENSBTAG00000045585	DE	H	A		
ENSBTAG00000045889	TS	M			
ENSBTAG00000046076	DE	F	F		
ENSBTAG00000046177	DETS	M	M		
ENSBTAG00000046333	TS	M			
ENSBTAG00000046640	DE	H	H		
ENSBTAG00000046711	DEREG	A	A		H
ENSBTAG00000046833	DE	P	H		
ENSBTAG00000046933	DE	H	H		
ENSBTAG00000046975	TS	F			
ENSBTAG00000047029	DE	P	HM		
ENSBTAG00000047039	TS	A			
ENSBTAG00000047121	DE	F	F		
ENSBTAG00000047174	TS	M			
ENSBTAG00000047317	TS	F			
ENSBTAG00000047529	DE	F	AF		
ENSBTAG00000047561	DE	A	M		
ENSBTAG00000047595	DE	P	H		
ENSBTAG00000047621	TS	F			
ENSBTAG00000047700	DE	F	F		
ENSBTAG00000047815	TS	F			
ENSBTAG00000047816	DE	F	F		
ENSBTAG00000047901	TS	A			
ENSBTAG00000048013	DE	F	F		
ENSBTAG00000048049	DE	F	AF		
ENSBTAG00000048058	DE	F	A		
ENSBTAG00000048094	TS	F			
ENSBTAG00000048135	DEREG	F	AF		H
ENSBTAG00000048210	DE	P	F		
ENTPD5	SNP	F			
ENTPD8	TS	F			
EPC1	REG	M			M

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
EPCAM	TS	P			
EPS15	SEC	H		AFM	
EPYC	DE	P	P		
ERCC3	REG	M			P
ERGIC1	SNP	A			
ERMN	TS	H			
ERP27	TS	A			
ERP44	SEC	F		AFM	
ETV6	REG	A			A
EVI2A	TS	H			
EXT1	SNP	A			
F10	TSSEC	F		AFM	
F11	TS	F			
F12	TSSEC	F		F	
F13B	TSSEC	F		F	
F2	TS	F			
F5	SEC	F		F	
F7	TSSEC	F		F	
F9	TSSEC	F		F	
FABP1	TS	F			
FABP6	DE	A	F		
FABP7	TS	H			
FADS2	DE	A	F		
FAM110B	SNP	A			
FAM161B	SNP	H			
FAM20C	SEC	F		AFM	
FAM43A	DE	P	A		
FATE1	DE	A	A		
FBLN5	SEC	A		AFM	
FBN1	SEC	M		AFM	
FBP2	TS	M			
FBXO40	TS	M			
FBXO44	DE	H	F		
FETUB	DETS	F	F		
FEV	DE	A	A		
FGA	TSSEC	F		F	
FGB	TS	F			
FGF13	SNP	A			
FGF21	DE	F	F		
FGG	TS	F			
FGGY	SNP	F			
FGL1	SEC	F		F	
FGL2	SEC	H		AFM	
FKBP11	DE	F	H		
FKBP5	DE	A	H		
FKBP7	DE	A	P		
FLNA	DE	A	M		
FMO1	TS	F			
FMO3	TS	F			
FMOD	DE	P	M		
FN1	DE	F	P		
FNDC3B	SNP	P			
FOS	DE	M	H		
FOSB	REG	P			H
FOSL2	DE	A	M		
FRMD4B	SNP	P			
FSHB	DETS	P	P		
FST	DE	F	F		
FTCD	TS	F			
FTO	SNP	H			
FUCA1	SEC	A		AFM	
FXVD2	DE	F	F		

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
FZD1	DE	A	A		
FZD4	DE	A	M		
G6PC	TS	F			
GABBR2	DE	H	H		
GABRA5	DE	H	H		
GADD45B	DE	A	P		
GAL	SEC	A		HP	
GALNT2	SEC	P		AFM	
GALNT9	DE	H	H		
GAP43	TS	H			
GARS	SEC	A		AFM	
GAS1	DE	P	P		
GAS2L1	DE	A	A		
GAS7	DE	H	M		
GAT	TS	F			
GC	TSSEC	F		F	
GCGR	TS	F			
GDAP1	DE	H	M		
GDF10	SEC	H		A	
GDF2	SEC	F		F	
GFAP	TS	H			
GGH	SEC	F		AF	
GHDC	SEC	H		AFM	
GHR	SNP	M			
GLUD1	SEC	H		AFM	
GLYAT	TS	F			
GMNN	REG	P			P
GNG12	DE	P	H		
GNPTG	SEC	F		AFM	
GOLM1	SEC	P		AFM	
GOLT1A	TS	F			
GOT2	SEC	M		AFM	
GPC3	DE	A	F		
GPC5	SNP	H			
GPLD1	SEC	F		AF	
GPR137	SNP	H			
GPR143	DE	F	F		
GPR153	DE	P	H		
GPR37L1	TS	H			
GPX3	DE	P	H		
GRASP	DE	A	A		
GRB14	DE	A	A		
GREB1	DE	M	M		
GSDMB	TS	F			
GSG1L	DE	H	H		
GSTA2	DE	F	A		
GSTA3	DE	A	A		
GSTA5	DETS	A	A		
GSTM1	DE	A	A		
GSTP1	SNP	A			
GSTT3	TS	F			
GTPBP4	SNP	M			
GUCA2B	SEC	M		F	
GULO	TS	F			
GUSB	SEC	F		AFM	
GYS2	TS	F			
H6PD	SEC	P		AFM	
HAAO	TS	F			
HABP2	TS	F			
HAL	DE	F	F		
HAMP	TS	F			
HAO2	TS	F			

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
HAPLN2	TS	H			
HAPLN3	SNP	H			
HCN1	SNP	F			
HDAC11	REG	H			P
HDAC6	SNP	F			
HDAC8	SNP	A			
HDC	DE	H	H		
HEPH	SNP	P			
HEXA	SEC	F		AFM	
HGD	TS	F			
HHATL	TS	M			
HINT2	SEC	F		AFM	
HIST1H1C	DE	P	MP		
HMGCS2	TS	F			
HOMER1	DE	M	A		
HOPX	DEREG	H	A		P
HOXA4	DE	M	M		
HOXA5	TS	A			
HOXC6	DE	A	M		
HOXC8	DE	A	M		
HOXC9	DE	M	M		
HPD	TS	F			
HPX	TSSEC	F		F	
HR	DE	P	M		
HRC	TS	M			
HRG	TSSEC	F		F	
HSD11B2	TS	A			
HSD17B12	DE	A	F		
HSD17B13	TS	F			
HSD17B6	TS	F			
HSD3B	TS	A			
HSPB7	TS	M			
HSPB8	SNP	M			
HTR1F	DE	A	P		
HTRA1	DE	H	M		
HYOU1	SEC	P		AFM	
ID1	SEC	F		AFM	
ID2	REG	A			P
ID3	REG	P			P
IER3	DE	F	A		
IFI30	DE	F	P		
IGF1	TSSEC	F		AFM	
IGFALS	TS	F			
IGFBP1	DETSSEC	F	F	F	
IGFBP3	DE	F	P		
IGFBP4	SEC	F		AFM	
IGFBP5	SEC	P		AFM	
IGFBP6	DESEC	P	HMP	AM	
IGFBP7	SEC	A		AFM	
IGSF21	DE	H	H		
IL1R2	DE	F	F		
IL7	SEC	F		AF	
INHA	DE	A	M		
INHBA	SEC	F		AFP	
INHBC	SEC	F		F	
INMT	TS	F			
INS	SEC	A		A	
INSIG1	SNP	F			
INSR	SNP	A			
IRF3	REG	F			F
IRS4	SNP	P			
IRX3	SNP	F			

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
ITGA9	DE	A	A		
ITGB1BP2	TS	M			
ITGB3BP	REG	A			P
ITIH1	TS	F			
ITIH2	TSSEC	F		F	
ITIH3	TSSEC	F		F	
JAK3	DE	P	P		
JCHAIN	DESEC	F	F	AFM	
JDP2	REG	A			H
JPH2	TS	M			
JUNB	DE	A	H		
KAT6A	DE	P	F		
KBTBD12	TS	M			
KBTBD6	DE	A	A		
KCNA5	SNP	P			
KCNIP2	DE	H	M		
KCNJ10	TS	H			
KEL	DE	F	F		
KIAA0408	DE	H	M		
KIAA0753	DE	F	F		
KIAA1324	TS	P			
KLHDC8A	DE	P	H		
KLHL31	TS	M			
KLHL33	TS	M			
KLHL40	TS	M			
KLK7	DE	P	P		
KLKB1	TS	F			
KNG1	TSSEC	F		F	
KRT19	DE	P	A		
LAMA2	SEC	M		AFM	
LARGE1	SNP	M			
LBH	DE	A	A		
LBP	TSSEC	F		F	
LCN2	SEC	F		F	
LDB1	REG	P			F
LDB3	TS	M			
LEAP2	TSSEC	F		AFM	
LECT2	TS	F			
LEMD3	SNP	P			
LGALS3BP	SNPSEC	F		AFM	
LGI2	SEC	H		A	
LHX3	TS	P			
LIFR	SNP	A			
LIN52	SNP	A			
LIPC	TS	F			
LMOD2	TS	M			
LMOD3	TS	M			
LOX	SEC	F		A	
LOXL1	SEC	F		A	
LRG1	SEC	F		AF	
LRP5	SNP	F			
LRRC2	TS	M			
LRRC39	TS	M			
LRRN1	DE	H	M		
LSR	DE	A	A		
LUM	SEC	A		AFM	
LUZP2	DESNP	H	P		
LYN	SNP	A			
LYZ	SEC	F		AFM	
LZTR1	SNP	H			
M-SAA3,2	DE	F			
MAG	TS	H			

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
MAN2B1	SEC	F		AFM	
MANBA	SEC	A		AFM	
MAOA	SNP	H			
MAOB	DESNP	F	H		
MAP2K5	SNP	M			
MARCKS	SNP	H			
MARCO	TS	F			
MASP2	TSSEC	F		AFM	
MAT1A	TS	F			
MB	TS	M			
MBL2	TSSEC	F		F	
MC2R	TS	A			
MECP2	REG	M			A
MED19	SNP	A			
MED21	REG	M			P
MED27	REG	A			P
MEIS2	DE	A	A		
MELTF	SEC	P		A	
METTTL21E	TS	M			
METTTL22	SNP	M			
METTTL7B	TS	F			
MFAP4	SEC	A		AFM	
MGARP	TS	A			
MGAT5	SNP	H			
MGC137014	TS	F			
MGC137099	DETS	F	F		
MGC137211	TS	F			
MGC152010	TS	F			
MGC152281	TS	F			
MGC157237	TS	A			
MGC157368	DE	H	H		
MGC160092	SNP	F			
MGP	DE	A	F		
MID2	SNP	A			
MIR3618	DE	M	P		
MKX	DE	P	A		
MLC1	TS	H			
MLX	REG	F			A
MMP7	SEC	F		F	
MMP9	SEC	F		F	
MOBP	TS	H			
MOG	TS	H			
MPV17L	TS	F			
MRPL16	SNP	F			
MSH3	SEC	H		AFM	
MSN	SNP	A			
MSRB3	SNP	M			
MSS51	TS	M			
MST1	TS	F			
MSTN	SNP	M			
MT-ND4L	DEREG	H	A		H
MT1A	DE	F	HP		
MT1E	DE	F	AHP		
MT2	DE	F	H		
MUSTN1	DE	M	FP		
MYBPC1	TS	M			
MYBPC2	TS	M			
MYBPH	DE	M	M		
MYF6	TS	M			
MYH1	DETS	M	M		
MYH11	DE	H	P		
MYH2	DETS	M	M		

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
MYL1	TS	M			
MYL2	TS	M			
MYL3	TS	M			
MYLK2	TS	M			
MYLK4	DE	M	M		
MYLPF	TS	M			
MYO10	SNP	H			
MYO18B	TS	M			
MYOC	SEC	M		AM	
MYOD1	DE	M	M		
MYOM2	TS	M			
MYOM3	TS	M			
MYOT	TS	M			
MYOZ2	TS	M			
MYOZ3	TS	M			
MYPN	TS	M			
NACA	REG	F			P
NAGA	SEC	A		AFM	
NAPSA	SEC	F		A	
ND1	DEREG	F	A		H
ND2	DE	H	A		
ND4	DEREG	F	A		H
ND5	DEREG	H	A		H
ND6	DEREG	M	A		H
NDP	SNP	H			
NDUFS1	SNP	M			
NEB	TS	M			
NECAP2	SNP	A			
NEDD8	REG	M			MP
NENF	SEC	A		AFM	
NEURL1	DE	M	H		
NEURL1B	SNP	A			
NEUROD4	DE	P	P		
NFAM1	DE	H	H		
NFKBIA	REG	F			A
NGB	DE	H	A		
NGF	SEC	F		A	
NID1	SEC	M		AFM	
NMRK2	TS	M			
NNAT	DE	P	H		
NOSTRIN	SNP	A			
NOV	DESEC	P	AP	AM	
NPM1	REG	A			P
NPNT	DE	P	M		
NPPA	DE	A	A		
NPTX1	DE	A	A		
NPTXR	SEC	H		A	
NPY	DETSSEC	A	A	AH	
NR0B2	DE	F	F		
NR1I2	TS	F			
NR1I3	TSSNP	F			
NR2F6	REG	F			F
NR4A1	DE	P	H		
NR4A2	DE	P	AP		
NR4A3	REG	P			H
NRAP	TS	M			
NREP	DE	M	P		
NRIP1	REG	M			M
NRN1	DE	H	H		
NRSN1	DE	P	A		
NRSN2	DE	H	H		
NSG2	TS	H			

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
NSMF	DE	H	H		
NTN5	TS	F			
NUCB1	SEC	A		AFM	
NUMB	SNP	P			
NUPR1	DE	F	M		
NXT2	SNP	H			
OCLN	SNP	H			
OIT3	SEC	F		F	
OLIG1	TS	H			
OMG	TS	H			
OPALIN	TS	H			
OPRK1	SNP	F			
OSMR	SNP	A			
OTC	TS	F			
OTOS	DE	A	A		
OTUD1	DETS	M	M		
OVGP1	SEC	F		F	
OXT	DESEC	M	M	HFP	
P4HA1	SEC	P		AFM	
PAK1	DE	H	H		
PAK3	SNP	P			
PALMD	DE	M	P		
PAPLN	SNP	P			
PAQR6	TS	H			
PARP14	SNP	A			
PBLD	DE	F	F		
PCBD1	DE	F	M		
PCCA	SNP	F			
PCK1	TS	F			
PCMTD1	SNP	M			
PCOLCE	DESEC	F	P	AFM	
PCP4L1	DE	H	H		
PCSK2	DE	P	P		
PCSK6	SNP	H			
PDIA3	SEC	P		AFM	
PDIA4	SEC	F		AFM	
PDLIM7	DE	M	H		
PDYN	SNP	H			
PEBP4	DE	M	M		
PEG10	DE	A	H		
PENK	DESNPSEC	A	H	AM	
PERM1	TS	M			
PFKFB3	DE	M	M		
PFKFB4	DE	M	A		
PGAM2	TS	M			
PGAP2	DE	A	P		
PGF	DESEC	A	P	AFM	
PGM5	SNP	M			
PGS1	SNP	A			
PHF12	REG	P			M
PHF5A	REG	M			M
PHOX2A	TS	A			
PI16	DE	A	M		
PI3	SEC	M		F	
PIH1D3	SNP	F			
PIM1	DE	F	M		
PIR	REG	A			P
PITX1	DEREG	P	M		P
PKIA	SNP	M			
PLA2G12B	TSSEC	F		F	
PLA2G7	SEC	F		AF	
PLAT	SEC	H		AFM	

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
PLCD1	DEREG	A	A		H
PLCH2	DE	H	H		
PLEKHA7	SNP	P			
PLEKHM3	SNP	H			
PLG	TSSEC	F		F	
PLN	TS	M			
PLOD1	SEC	A		AFM	
PLP1	TS	H			
PLPPR1	SNP	H			
PLS3	SNP	H			
PM20D2	DE	M	M		
PMCH	DE	H	H		
PMF1	DE	F	P		
PMM2	SNP	F			
PNMA1	SNP	P			
PNMT	TS	A			
PON1	DESEC	F	F	AF	
PON3	SEC	F		AF	
POSTN	SEC	P		AF	
POU1F1	TS	P			
PPIB	SEC	F		AFM	
PPM1H	SNP	H			
PPP1R27	TS	M			
PPP1R3A	TS	M			
PPP1R3B	DE	F	F		
PPP1R3C	DE	M	M		
PPP1R3F	SNP	H			
PRDM6	REG	A			A
PRELP	SEC	H		AFM	
PRG4	SEC	F		AF	
PRKCG	DE	H	H		
PRKCSH	SEC	F		AFM	
PRKG1	SNP	M			
PRL	DESEC	P	F	P	
PROC	TS	F			
PRODH2	TS	F			
PROZ	TSSEC	F		F	
PRPS2	DE	A	A		
PRR15	DE	P	P		
PSEN1	SNP	H			
PSMD10	SNP	H			
PSMD7	SNP	M			
PSME4	SNP	M			
PTBP3	SNP	A			
PTGDS	DE	H	F		
PTGR1	DE	F	P		
PTGS1	SNP	F			
PTK2B	DE	P	H		
PTPN5	DE	H	H		
PTX3	DESEC	A	A	A	
PUF60	REG	H			M
PVALB	DE	H	HM		
PYM1	SNP	A			
QPCT	DE	P	H		
QPR1	SEC	F		AFM	
RAB17	DE	F	A		
RAB28	SNP	P			
RAB3B	DE	P	H		
RARRES2	DESNPSEC	F	H	AFM	
RASD1	DE	P	M		
RASGRF2	SNP	H			
RASL11A	DE	A	A		

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
RBM3	DE	A	M		
RBM39	REG	A			A
RBP1	DE	F	A		
RBP5	TS	F			
RCAN3	SNP	P			
RD3	DE	P	P		
RDH12	SEC	H		AF	
RDH16	TS	F			
REC8	DE	F	F		
REEP3	SNP	H			
RFC5	SNP	M			
RGS1	DE	P	AH		
RGS16	DE	F	H		
RGS4	DE	H	HP		
RHBG	DE	F	A		
RHOD	DE	A	A		
RILPL1	SNP	M			
RING1	REG	A			A
RIOX1	SNP	A			
RIPPLY1	SNP	F			
RLBP1	DE	H	H		
RLIM	SNP	P			
RNASE13	DE	M	M		
RNASE4	SEC	F		AFM	
RNASET2	DE	A	H		
RND1	DE	H	F		
RNF125	DE	F	F		
RNF138	REG	P			P
RORB	SNP	P			
RPGRIP1L	SNP	P			
RPL26L1	SNP	A			
RPL3L	TS	M			
RPS20	SNP	F			
RPS6KA6	SNP	P			
RTL1	TS	A			
RTL9	SNP	F			
RTN4RL2	SNPSEC	F		F	
RUFY3	SNP	H			
RWDD3	SNP	H			
RXRB	REG	F			P
RYR1	TS	M			
S100A4	DE	F	P		
S1PR3	SNP	F			
SAA1	TS	F			
SAA4	TSSEC	F		F	
SAFB2	REG	F			F
SAO	TS	F			
SBK2	DE	M	M		
SCG2	DESEC	P	H	AHP	
SCGB1D	DE	F	P		
SCN1B	DE	M	H		
SCOC	DE	H	P		
SDCBP	SNP	A			
SDR16C5	SNP	F			
SDS	DE	F	F		
SDSL	TS	H			
SEMA7A	DE	H	H		
SERPINA1	TS	F			
SERPINA10	TS	F			
SERPINA11	TSSEC	F		F	
SERPINA3-1	TS	F			
SERPINA3-3	TS	F			

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
SERPINA3-7	TS	F			
SERPINA3-8	TS	F			
SERPINA5	SEC	F		AFM	
SERPINA6	TSSEC	F		F	
SERPINA7	TSSEC	F		F	
SERPINC1	TSSEC	F		F	
SERPIND1	TSSEC	F		F	
SERPINE1	DESEC	M	M	AF	
SERPINE2	SEC	H		AFM	
SERPINF2	TSSEC	F		F	
SERPING1	SNP	F			
SERPINI2	DE	F	F		
SESN3	DE	M	M		
SFRP2	DE	H	P		
SFRS5	DESNP	F	M		
SFTPA1	TS	F			
SGCG	TS	M			
SGPP2	DE	P	P		
SH3PXD2B	SNP	P			
SHC3	SNP	H			
SHH	DE	A	A		
SHROOM4	SNP	A			
SIGLEC1	SNP	F			
SIX6	TS	P			
SLC10A1	TS	F			
SLC16A11	DE	F	F		
SLC16A2	SNP	H			
SLC16A7	SNP	F			
SLC17A2	TS	F			
SLC17A4	DE	F	F		
SLC18A2	DE	A	H		
SLC1A3	TS	H			
SLC22A1	TS	F			
SLC22A18	TS	F			
SLC22A7	TS	F			
SLC24A2	DESNP	H	H		
SLC24A3	DE	H	H		
SLC25A47	TS	F			
SLC27A5	TS	F			
SLC2A4	DE	M	P		
SLC30A3	DE	F	F		
SLC38A11	SNP	A			
SLC39A5	TS	F			
SLC43A2	DE	M	M		
SLC45A2	SNP	F			
SLC51B	TS	F			
SLC7A1	DE	H	A		
SLCO1B3	TS	F			
SLIT2	DE	P	A		
SLX4IP	SNP	H			
SMAGP	DE	A	A		
SMARCAL1	SNP	P			
SMCO1	TS	M			
SMIM24	SNP	M			
SMIM6	DE	F	F		
SMPX	TS	M			
SMTNL1	TSSNP	M			
SMYD1	TS	M			
SNCG	DE	H	H		
SNORA17	DE	M	F		
SNORA3	DE	A	F		
SNORA63	DE	F	F		

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
SNORA73	DE	F	F		
SNORD107	DE	H	P		
SNORD14	DE	P	H		
SNORD39	DE	H	F		
SNORD47	DE	A	F		
SNORD96	DE	P	F		
SNTB1	SEC	M		AFM	
SNTG1	SNP	H			
SOCS3	DESNP	F	A		
SOD3	DESEC	F	F	AFM	
SORL1	SNP	H			
SORT1	SNP	H			
SPECC1L	SNP	P			
SPIN2B	SNP	H			
SPINK1	SEC	M		F	
SPINK7	DE	P	P		
SPNS3	DE	F	F		
SPON1	SEC	P		AF	
SPP1	DESEC	P	P	AFM	
SPP2	TS	F			
SPTSSB	SNP	H			
SRGN	SEC	F		AFM	
SRL	TS	M			
SRPX	SEC	A		AF	
SRSF2	REG	A			M
SST	DESEC	H	H	AHP	
ST18	SNP	H			
STAC3	TS	M			
STAR	TS	A			
STAT3	REG	A			M
STBD1	DE	M	A		
STMN4	TS	H			
STUM	DE	H	H		
STX3	SNP	P			
SUCLG1	SEC	M		AFM	
SULF2	DE	P	P		
SULT1E1	DE	A	A		
SULT2A1	TS	F			
SUMO2	REG	A			AP
SUPT3H	REG	H			P
SUV39H1	SNP	F			
SYNDIG1L	DE	H	H		
SYNGR2	SNP	M			
SYNPO2L	TS	M			
SYPL2	TS	M			
SYT1	DE	H	A		
SYT2	DE	H	H		
SYT5	DE	P	H		
SYTL2	SNP	H			
Saa3	DE	F	A		
TAC1	DE	H	H		
TAC3	DE	H	H		
TACC2	TS	M			
TADA2A	REG	H			P
TAF10	REG	F			H
TAF7L	DE	A	A		
TAGLN	DE	A	MP		
TAT	TS	F			
TBATA	TS	F			
TBX15	TS	M			
TBX19	DE	P	P		
TCEA2	REG	H			P

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
TCN1	SNP	F			
TDH	TS	F			
TDO2	TS	F			
TEAD2	REG	F			M
TEX11	SNP	A			
TFR2	TS	F			
TGFB1	REG	P			A
TGS1	SNP	P			
TH	TS	A			
THBS1	SEC	P		AFM	
THBS2	SEC	A		AF	
THSD7B	SNP	F			
TIMP2	SNP	A			
TIMP4	SEC	M		AM	
TIPARP	DE	M	M		
TK1	SNP	M			
TM4SF1	DE	A	H		
TM4SF5	TS	F			
TMBIM1	DE	F	M		
TMC6	SNP	A			
TMC8	SNP	A			
TMED6	DE	F	F		
TMEM114	SNP	F			
TMEM120A	DE	F	M		
TMEM135	SNP	A			
TMEM158	DE	P	A		
TMEM164	SNP	M			
TMEM182	TS	M			
TMEM186	SNP	A			
TMEM213	DE	P	P		
TMEM229B	DE	A	A		
TMEM255A	DE	P	H		
TMEM39B	SNP	P			
TMEM40	SNP	M			
TMEM45A	DE	P	F		
TMEM59L	DE	H	A		
TMEM68	SNP	H			
TMEM86B	TS	F			
TMOD4	TS	M			
TMPRSS6	TS	F			
TMX2	SNP	H			
TNFAIP2	DE	P	M		
TNFRSF11B	SEC	H		AF	
TNFRSF12A	DE	A	P		
TNFRSF18	DE	P	P		
TNFSF8	SNP	F			
TNNC1	TS	M			
TNNC2	TS	M			
TNNI1	TS	M			
TNNI2	TS	M			
TNNI3	DE	A	A		
TNNT3	TS	M			
TNRC6C	SNP	P			
TOX	SNP	P			
TPM2	DE	M	P		
TPPP2	DE	M	M		
TRAF1	DE	A	A		
TRIM24	SEC	M		AFM	
TRIM45	DE	M	M		
TRIM54	TS	M			
TRIM63	DETS	M	M		
TRIM72	TS	M			

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão
(continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
TRPC5	SNP	F			
TSHB	DETS	P	P		
TSKU	DE	F	A		
TTC12	DE	P	H		
TTC28	SNP	A			
TTN	TS	M			
TTR	SEC	F		F	
TUBB3	SNP	H			
TXLNB	TS	M			
TXNDC12	SEC	A		AFM	
U3	DE	F	P		
U4	DE	F	F		
UBA5	SNP	H			
UBE2I	REG	A			AP
UBE2J1	SNP	P			
UBE2L6	SNP	F			
UCP2	DE	P	M		
UCP3	TS	M			
UFL1	SNP	P			
UGT1A6	TSSNP	F			
UGT8	TS	H			
UMPS	SNP	A			
UNC45B	TS	M			
UNC80	SNP	P			
UPB1	TS	F			
UQCC2	SNP	M			
URAD	TS	F			
USP27X	SNP	P			
USP36	SNP	A			
USP7	SNP	M			
UVRAG	SNP	A			
VEGFC	SNP	A			
VGf	DESEC	P	H	AHP	
VGLL2	DE	M	M		
VIP	DE	P	P		
VNN1	SEC	M		AF	
VOPP1	SNP	P			
VPS25	REG	F			P
VPS72	REG	A			A
VSIG4	SNP	F			
VSTM2A	SEC	H		A	
VTN	TSSEC	F		AF	
VWA5A	DE	A	H		
VWA7	DE	M	A		
VWC2	DE	H	H		
VWF	SEC	A		AFM	
WDR13	SNP	H			
WFDC2	DE	P	P		
WIF1	DESNP	P	P		
WISP2	SEC	F		AM	
WNT5A	SEC	P		AF	
WNT9A	SEC	M		AM	
WWP2	SNP	A			
XIRP1	TS	M			
XIRP2	TSSNP	M			
XKR4	SNP	P			
YIPF6	SNP	P			
YIPF7	TS	M			
YWHAB	REG	A			P
ZCCHC17	SNP	H			
ZDHHC15	SNP	F			
ZDHHC22	DE	H	H		

Tabela suplementar 2 - Genes selecionados para construção da rede de co-expressão (continuação).

Gene	Categoria	Tecido de máxima expressão	Tecido DE	Tecido SEC	Tecido REG
ZDHHC5	SNP	A			
ZFHX4	SNP	P			
ZFP36	DE	M	H		
ZFP57	TS	H			
ZHX3	REG	H			H
ZIC1	DE	H	M		
ZMAT4	DE	A	H		
ZNF205	REG	F			A
ZNF276	REG	F			A
ZNF32	REG	M			F
ZNF335	REG	H			A
ZNF385C	DE	A	M		
ZNF410	SNP	P			
ZNF423	SNP	M			
ZNF653	SNP	P			
ZNF711	SNP	A			
ZNF76	REG	M			F
ZNF768	REG	M			P
ZSWIM6	SNP	H			
agp	TS	F			
bta-mir-1-2	TS	M			
bta-mir-122	DE	F	F		
bta-mir-1281	DE	P	M		
bta-mir-133a-2	TS	M			
bta-mir-29c	DE	M	AM		
bta-mir-374b	SNP	H			
bta-mir-421	SNP	H			
bta-mir-4657	DE	H	A		
cytb	DEREG	F	A		H
snoU2_19	DE	H	H		
snoU82P	DE	A	M		
snosnR61	DE	P	F		

* Genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (DE), genes tecido-específicos (TS), genes portadores de SNPs relatados pela literatura como associados à eficiência alimentar em bovinos de corte (SNP) e genes codificadores de proteínas secretadas no plasma (SEC). A- adrenal; F - fígado; H - hipotálamo; M - músculo; P - pituitária (pituitária).

Tabela suplementar 3 - Genes diferencialmente conectados entre alta e baixa eficiência alimentar.

Nome do gene	Número de conexões		Categoria*	Tecido de máxima expressão
	Baixa eficiência alimentar	Alta eficiência alimentar		
A1BG	83	0	TS	Fígado
ACSM3	45	95	TS	Fígado
ACTC1	54	0	DE	Músculo
ADTRP	80	0	TS	Fígado
AGMAT	87	0	TS	Fígado
AGP	90	0	TS	Fígado
AGXT	0	93	TS	Fígado
AKR1C3	0	78	TS	Fígado
AMBP	97	49	TS	Fígado
ANGPTL8	120	59	TS	Fígado
ANXA13	115	63	DE	Fígado
AOC1	89	0	TS	Fígado
APOA2	116	62	TS	Fígado
AQP9	0	72	TS	Fígado
ARHGAP35	59	99	SNP	Músculo
ASPH	85	118	SNP	Músculo
C5	64	0	TSSEC	Fígado
CACNA1S	69	0	TS	Músculo
CAV1	98	50	DE	Músculo
CES1	89	39	TS	Fígado
CHRNA1	0	52	TS	Músculo
COLEC10	97	51	SEC	Fígado
CPS1	0	46	TS	Fígado
CXCL2	50	0	SEC	Fígado
CYP8B1	56	0	TS	Fígado
ENSBTAG00000003289	97	0	TS	Fígado
ENSBTAG000000021368	95	0	DE	Fígado
ENSBTAG000000022395	0	77	TS	Fígado
ENSBTAG000000038461	92	0	TS	Fígado
ENSBTAG000000039928	50	89	DE	Fígado
ENSBTAG000000043978	0	39	SNP	Hipotálamo
ENSBTAG000000047121	62	111	DE	Fígado
ENSBTAG000000047700	56	111	DE	Fígado
ENSBTAG000000047816	53	96	DE	Fígado
ENTPD8	93	0	TS	Fígado
F10	130	71	TSSEC	Fígado
F2	0	48	TS	Fígado
F5	86	0	SEC	Fígado
FGA	95	1	TSSEC	Fígado
FGB	95	0	TS	Fígado
FMO1	0	83	TS	Fígado
FN1	119	69	DE	Fígado
FST	113	56	DE	Fígado
FTCD	58	0	TS	Fígado
GUCA2B	0	50	SEC	Músculo
HABP2	93	0	TS	Fígado
HAO2	0	77	TS	Fígado
HMGCS2	95	0	TS	Fígado
HPX	100	42	TSSEC	Fígado
HR	119	50	DE	Pituitary
HRG	0	57	TSSEC	Fígado
IGFBP1	55	0	DETSSEC	Fígado
ITGB1BP2	0	56	TS	Músculo
ITIH3	106	55	TSSEC	Fígado
JCHAIN	52	113	DESEC	Fígado
KBTD12	59	0	TS	Músculo
KNG1	85	0	TSSEC	Fígado
LEAP2	109	61	TSSEC	Fígado
METTL7B	78	113	TS	Fígado
MGC152281	101	49	TS	Fígado

Tabela suplementar 3 - Genes diferencialmente conectados entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Nome do gene	Número de conexões		Categoria*	Tecido de máxima expressão
	Baixa eficiência alimentar	Alta eficiência alimentar		
MSS51	0	53	TS	Músculo
MYF6	0	62	TS	Músculo
MYH1	0	47	DETS	Músculo
MYO18B	0	51	TS	Músculo
OIT3	0	56	SEC	Fígado
PBLD	115	55	DE	Fígado
PPP1R27	0	51	TS	Músculo
PROC	83	0	TS	Fígado
PROZ	74	0	TSSEC	Fígado
RIPPLY1	99	0	SNP	Fígado
SBK2	0	70	DE	Músculo
SERPINA3-7	0	54	TS	Fígado
SERPINF2	0	82	TSSEC	Fígado
SFRP2	41	91	DE	Hipotálamo
SGCG	64	0	TS	Músculo
SIGLEC1	126	0	SNP	Fígado
SLC25A47	55	0	TS	Fígado
SNORA73	41	108	DE	Fígado
SPINK1	88	30	SEC	Músculo
SST	0	45	DESEC	Hipotálamo
SYPL2	0	44	TS	Músculo
TAGLN	83	31	DE	Adrenal
TCN1	93	0	SNP	Fígado
TFR2	0	48	TS	Fígado
TMEM182	49	0	TS	Músculo
TMPRSS6	111	0	TS	Fígado
UPB1	91	0	TS	Fígado

* Genes diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (DE), genes tecido-específicos (TS), genes portadores de SNPs relatados pela literatura como associados à eficiência alimentar em bovinos de corte (SNP) e genes codificadores de proteínas secretadas no plasma (SEC).

Tabela suplementar 4 – Enriquecimento funcional usando a plataforma STRING dos genes diferencialmente expressos na abordagem 1 no hipotálamo, pituitária e adrenal de animais de alta e baixa eficiência alimentar.

Tecido	ID	Descrição	Genes	FDR
Hipotálamo	GO:0050896	response to stimulus	31	1,27E-06
Hipotálamo	GO:0003008	system process	11	9,47E-04
Hipotálamo	GO:0007165	signal transduction	18	9,47E-04
Hipotálamo	GO:0044700	single organism signaling	18	9,47E-04
Hipotálamo	GO:0044707	single-multicellular organism process	22	9,47E-04
Hipotálamo	GO:0048731	system development	17	9,47E-04
Hipotálamo	GO:0051716	cellular response to stimulus	22	9,47E-04
Hipotálamo	GO:0007186	G-protein coupled receptor signaling pathway	9	1,13E-03
Hipotálamo	GO:0007154	cell communication	18	1,52E-03
Hipotálamo	GO:0007268	synaptic transmission	6	2,99E-03
Hipotálamo	GO:0033555	multicellular organismal response to stress	4	2,99E-03
Hipotálamo	GO:0051952	regulation of amine transport	3	2,99E-03
Hipotálamo	GO:0007267	cell-cell signaling	7	3,01E-03
Hipotálamo	GO:0007218	neuropeptide signaling pathway	5	3,25E-03
Hipotálamo	GO:0007275	multicellular organismal development	17	3,92E-03
Hipotálamo	GO:0008015	blood circulation	6	4,71E-03
Hipotálamo	GO:0010038	response to metal ion	5	6,11E-03
Hipotálamo	GO:0007399	nervous system development	10	7,14E-03
Hipotálamo	GO:0065007	biological regulation	29	7,14E-03
Hipotálamo	GO:0048518	positive regulation of biological process	18	1,18E-02
Hipotálamo	GO:0050794	regulation of cellular process	26	1,18E-02
Hipotálamo	GO:0051954	positive regulation of amine transport	2	1,18E-02
Hipotálamo	GO:0060384	innervation	2	1,18E-02
Hipotálamo	GO:0071248	cellular response to metal ion	4	1,18E-02
Hipotálamo	GO:0050789	regulation of biological process	27	1,35E-02
Hipotálamo	GO:0048856	anatomical structure development	16	1,45E-02
Hipotálamo	GO:0008150	biological_process	41	1,56E-02
Hipotálamo	GO:0048519	negative regulation of biological process	16	1,66E-02
Hipotálamo	GO:0006950	response to stress	14	1,82E-02
Hipotálamo	GO:0009605	response to external stimulus	10	1,94E-02
Hipotálamo	GO:0044708	single-organism behavior	5	2,54E-02
Hipotálamo	GO:0071294	cellular response to zinc ion	2	2,54E-02
Hipotálamo	GO:0010646	regulation of cell communication	12	2,80E-02
Hipotálamo	GO:0044699	single-organism process	33	3,34E-02
Hipotálamo	GO:0051240	positive regulation of multicellular organismal process	8	4,04E-02
Hipotálamo	GO:0005488	binding	34	1,03E-02
Hipotálamo	GO:0019871	sodium channel inhibitor activity	2	4,48E-02
Hipotálamo	GO:0005576	extracellular region	22	1,74E-03
Hipotálamo	GO:0030424	axon	6	1,74E-03
Hipotálamo	GO:0043005	neuron projection	8	1,74E-03
Hipotálamo	GO:0036477	somatodendritic compartment	6	3,48E-03
Hipotálamo	GO:0044459	plasma membrane part	11	3,60E-03
Hipotálamo	GO:0045202	synapse	7	5,64E-03
Hipotálamo	GO:0097458	neuron part	8	7,55E-03
Hipotálamo	GO:0030141	secretory granule	5	1,19E-02
Hipotálamo	GO:0005575	cellular_component	43	1,75E-02
Hipotálamo	GO:0005886	plasma membrane	15	2,83E-02
Hipotálamo	GO:0071944	cell periphery	15	3,67E-02
Hipotálamo	GO:0005623	cell	38	4,75E-02
Hipotálamo	GO:0030315	T-tubule	2	4,75E-02
Hipotálamo	GO:0031988	membrane-bounded vesicle	15	4,75E-02
Hipotálamo	GO:0044297	cell body	4	4,75E-02
Hipotálamo	GO:0044464	cell part	38	4,75E-02
Hipotálamo	4728	Dopaminergic synapse	7	2,27E-03
Hipotálamo	5031	Amphetamine addiction	5	4,10E-03
Hipotálamo	4725	Cholinergic synapse	5	4,44E-02
Hipotálamo	PF00131	Metallothionein	3	1,80E-02
Hipotálamo	PR000006	Metallothionein, vertebrate	3	8,04E-03
Hipotálamo	IPR003019	Metallothionein	3	8,04E-03
Hipotálamo	IPR017854	Metallothionein domain	3	8,04E-03
Hipotálamo	IPR018064	Metallothionein, vertebrate, metal binding site	3	8,04E-03

Tabela suplementar 4 – Enriquecimento funcional usando a plataforma STRING dos genes diferencialmente expressos na abordagem 1 no hipotálamo, pituitária e adrenal de animais de alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Tecido	ID	Descrição	Genes	FDR
Hipotálamo	IPR023587	Metallothionein domain, vertebrate	3	8,04E-03
Pituitária	GO:0005576	extracellular region	19	7,04E-03
Pituitária	GO:0042383	sarcolemma	4	7,12E-03
Pituitária	5320	Autoimmune thyroid disease	5	9,01E-04
Pituitária	4612	Antigen processing and presentation	5	1,18E-03
Pituitária	5310	Asthma	4	1,18E-03
Pituitária	5416	Viral myocarditis	5	1,18E-03
Pituitária	5332	Graft-versus-host disease	4	1,42E-03
Pituitária	5330	Allograft rejection	4	2,00E-03
Pituitária	4940	Type I diabetes mellitus	4	2,72E-03
Pituitária	4672	Intestinal immune network for IgA production	4	3,31E-03
Pituitária	5150	Staphylococcus aureus infection	4	3,70E-03
Pituitária	5321	Inflammatory bowel disease (IBD)	4	8,28E-03
Pituitária	5140	Leishmaniasis	4	8,43E-03
Pituitária	4514	Cell adhesion molecules (CAMs)	5	1,43E-02
Pituitária	5323	Rheumatoid arthritis	4	2,04E-02
Pituitária	5166	HTLV-I infection	6	2,72E-02
Pituitária	5145	Toxoplasmosis	4	3,68E-02
Pituitária	5322	Systemic lupus erythematosus	4	4,44E-02
Pituitária	3010	Ribosome	4	4,99E-02
Pituitária	PF00007	Cystine-knot domain	5	1,20E-06
Pituitária	PF00219	Insulin-like growth factor binding protein	4	5,10E-04
Pituitária	PF00993	Class II histocompatibility antigen, alpha domain	3	5,30E-03
Pituitária	PF07654	Immunoglobulin C1-set domain	5	1,59E-02
Pituitária	IPR006208	Glycoprotein hormone subunit beta, cystine knot	5	2,68E-06
Pituitária	IPR000867	Insulin-like growth factor-binding protein, IGFBP	4	1,37E-03
Pituitária	IPR018245	Gonadotropin, beta subunit, conserved site	3	1,37E-03
Pituitária	IPR001545	Gonadotropin, beta subunit	3	2,55E-03
Pituitária	IPR003006	Immunoglobulin/major histocompatibility complex, conserved site	5	3,60E-03
Pituitária	IPR001003	MHC class II, alpha chain, N-terminal	3	5,92E-03
Pituitária	IPR003597	Immunoglobulin C1-set	5	2,03E-02
Pituitária	IPR014745	MHC class II, alpha/beta chain, N-terminal	3	4,51E-02
Adrenal	GO:0006119	oxidative phosphorylation	5	6,18E-04
Adrenal	GO:0006163	purine nucleotide metabolic process	8	6,18E-04
Adrenal	GO:0019693	ribose phosphate metabolic process	8	6,18E-04
Adrenal	GO:0042773	ATP synthesis coupled electron transport	5	6,18E-04
Adrenal	GO:0009161	ribonucleoside monophosphate metabolic process	7	9,20E-04
Adrenal	GO:0009150	purine ribonucleotide metabolic process	7	2,00E-03
Adrenal	GO:0046034	ATP metabolic process	6	2,00E-03
Adrenal	GO:0045333	cellular respiration	5	7,68E-03
Adrenal	GO:0044281	small molecule metabolic process	12	8,29E-03
Adrenal	GO:0030534	adult behavior	4	1,45E-02
Adrenal	GO:0055114	oxidation-reduction process	10	2,09E-02
Adrenal	GO:0008217	regulation of blood pressure	4	2,11E-02
Adrenal	GO:0048513	organ development	11	2,40E-02
Adrenal	GO:0042775	mitochondrial ATP synthesis coupled electron transport	3	3,46E-02
Adrenal	GO:0043576	regulation of respiratory gaseous exchange	2	4,23E-02
Adrenal	GO:0044057	regulation of system process	5	4,34E-02
Adrenal	GO:0008137	NADH dehydrogenase (ubiquinone) activity	6	5,18E-06
Adrenal	GO:0016491	oxidoreductase activity	9	2,86E-02
Adrenal	GO:0070469	respiratory chain	7	1,86E-04
Adrenal	GO:0043034	costamere	2	4,97E-02
Adrenal	190	Oxidative phosphorylation	9	9,20E-06
Adrenal	980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	6	3,04E-05
Adrenal	982	Drug metabolism - cytochrome P450	6	3,04E-05
Adrenal	5012	Parkinson s disease	8	4,79E-05
Adrenal	5204	Chemical carcinogenesis	6	4,79E-05
Adrenal	5310	Asthma	4	1,13E-03
Adrenal	5332	Graft-versus-host disease	4	1,57E-03
Adrenal	5330	Allograft rejection	4	2,31E-03
Adrenal	480	Glutathione metabolism	4	2,89E-03

Tabela suplementar 4 – Enriquecimento funcional usando a plataforma STRING dos genes diferencialmente expressos na abordagem 1 no hipotálamo, pituitária e adrenal de animais de alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Tecido	ID	Descrição	Genes	FDR
Adrenal	1100	Metabolic pathways	17	2,89E-03
Adrenal	4514	Cell adhesion molecules (CAMs)	6	2,89E-03
Adrenal	4672	Intestinal immune network for IgA production	4	2,89E-03
Adrenal	4940	Type I diabetes mellitus	4	2,89E-03
Adrenal	5320	Autoimmune thyroid disease	4	2,89E-03
Adrenal	5150	Staphylococcus aureus infection	4	3,39E-03
Adrenal	5168	Herpes simplex infection	6	5,20E-03
Adrenal	5416	Viral myocarditis	4	5,20E-03
Adrenal	4612	Antigen processing and presentation	4	6,61E-03
Adrenal	5321	Inflammatory bowel disease (IBD)	4	6,61E-03
Adrenal	5140	Leishmaniasis	4	7,03E-03
Adrenal	5164	Influenza A	5	1,88E-02
Adrenal	5323	Rheumatoid arthritis	4	1,88E-02
Adrenal	5145	Toxoplasmosis	4	3,57E-02
Adrenal	5322	Systemic lupus erythematosus	4	4,40E-02
Adrenal	PF07654	Immunoglobulin C1-set domain	7	2,31E-04
Adrenal	PF00361	NADH-Ubiquinone/plastoquinone (complex I), various chains	3	3,21E-04
Adrenal	PF00993	Class II histocompatibility antigen, alpha domain	3	7,38E-03
Adrenal	PF02798	Glutathione S-transferase, N-terminal domain	3	2,73E-02
Adrenal	PF05995	Cysteine dioxygenase type I	2	2,73E-02
Adrenal	PF00043	Glutathione S-transferase, C-terminal domain	3	2,94E-02
Adrenal	IPR003006	Immunoglobulin/major histocompatibility complex, conserved site	7	2,63E-05
Adrenal	IPR003597	Immunoglobulin C1-set	7	2,58E-04
Adrenal	IPR001750	NADH:quinone oxidoreductase/Mrp antiporter, membrane subunit	3	4,78E-04
Adrenal	IPR014745	MHC class II, alpha/beta chain, N-terminal	4	1,77E-03
Adrenal	IPR001003	MHC class II, alpha chain, N-terminal	3	9,88E-03
Adrenal	IPR010300	Cysteine dioxygenase type I	2	4,59E-02

Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60.

Tecido	Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
Pituitária	AASDHPPT	0,50	0,03	0,83	1,82E-05	64,17
Pituitária	ABCE1	0,37	0,14	0,88	1,74E-06	83,24
Pituitária	ABCF2	0,31	0,21	0,72	8,34E-04	27,81
Pituitária	ABLIM1	0,25	0,32	0,76	2,52E-04	33,71
Pituitária	ABRAXAS1	0,43	0,07	0,86	5,35E-06	62,45
Pituitária	ACBD3	0,45	0,06	0,87	3,45E-06	75,08
Pituitária	ACO1	0,63	0,00	0,78	1,35E-04	36,56
Pituitária	ACTR2	0,35	0,15	0,87	2,47E-06	74,21
Pituitária	ADAM9	-0,01	0,97	0,72	8,45E-04	26,25
Pituitária	ADPGK	0,03	0,91	0,75	3,63E-04	31,04
Pituitária	ADPRM	0,28	0,26	0,85	8,33E-06	58,49
Pituitária	ADSL	0,15	0,55	0,77	1,60E-04	38,37
Pituitária	ADSS	0,51	0,03	0,85	7,76E-06	65,50
Pituitária	AFTPH	0,44	0,07	0,90	2,59E-07	94,18
Pituitária	AGFG1	0,36	0,14	0,92	4,27E-08	106,82
Pituitária	AGTPBP1	0,41	0,10	0,70	1,33E-03	18,46
Pituitária	AK6	0,49	0,04	0,75	3,23E-04	30,71
Pituitária	ALG11	0,26	0,30	0,78	1,31E-04	37,49
Pituitária	ALKBH1	0,36	0,15	0,81	3,81E-05	48,43
Pituitária	ANAPC1	0,13	0,60	0,75	3,55E-04	31,25
Pituitária	ANGEL2	0,39	0,11	0,85	1,01E-05	58,53
Pituitária	ANKIB1	0,40	0,10	0,94	5,23E-09	120,27
Pituitária	ANKRD46	0,40	0,10	0,91	1,20E-07	99,46
Pituitária	ANP32E	0,44	0,07	0,77	1,62E-04	39,40
Pituitária	AP1AR	0,41	0,09	0,78	1,36E-04	43,25
Pituitária	AP3M1	0,37	0,13	0,87	2,60E-06	74,79
Pituitária	API5	0,34	0,16	0,89	6,73E-07	87,23
Pituitária	APPBP2	0,27	0,28	0,78	1,44E-04	40,22
Pituitária	ARAP2	0,38	0,12	0,86	5,99E-06	63,56
Pituitária	ARF4	0,30	0,23	0,78	1,21E-04	35,79
Pituitária	ARFIP1	0,53	0,02	0,92	5,19E-08	109,52
Pituitária	ARL6IP1	0,10	0,69	0,86	5,93E-06	65,55
Pituitária	ARMC1	0,45	0,06	0,85	9,25E-06	59,97
Pituitária	ARMC10	0,13	0,61	0,79	8,78E-05	42,48
Pituitária	ARPP19	0,49	0,04	0,91	2,34E-07	103,72
Pituitária	ASAP2	0,29	0,24	0,83	1,71E-05	61,04
Pituitária	ASNSD1	0,61	0,01	0,73	6,02E-04	28,40
Pituitária	ATAD1	0,32	0,20	0,88	1,74E-06	74,57
Pituitária	ATF1	0,40	0,10	0,86	4,85E-06	74,66
Pituitária	ATG5	0,49	0,04	0,76	2,71E-04	31,18
Pituitária	ATL2	0,30	0,23	0,86	5,82E-06	63,66
Pituitária	ATP1B3	0,43	0,07	0,76	2,27E-04	35,97
Pituitária	ATP5F1B	0,17	0,50	0,74	4,73E-04	29,32
Pituitária	ATP6AP1	0,21	0,41	0,79	1,08E-04	38,81
Pituitária	ATP6V1A	0,38	0,12	0,87	2,92E-06	78,87
Pituitária	ATP6V1D	0,31	0,20	0,76	2,30E-04	39,67
Pituitária	AZI2	0,37	0,14	0,87	2,07E-06	77,72
Pituitária	B3GALNT1	0,33	0,18	0,75	2,95E-04	29,50
Pituitária	B3GALNT2	0,21	0,41	0,67	2,16E-03	23,05
Pituitária	B4GALT4	0,20	0,43	0,78	1,26E-04	40,67
Pituitária	BCAP29	0,51	0,03	0,83	2,46E-05	55,78
Pituitária	BCLAF3	0,20	0,42	0,75	2,93E-04	36,57
Pituitária	BLOC1S6	0,52	0,03	0,88	1,32E-06	86,09
Pituitária	BMS1	0,43	0,07	0,81	5,10E-05	46,11
Pituitária	BRD7	0,36	0,14	0,89	8,82E-07	79,77
Pituitária	BRK1	0,39	0,11	0,82	2,86E-05	59,70
Pituitária	BRMS1L	0,59	0,01	0,89	7,28E-07	87,78
Pituitária	BTBD1	0,42	0,08	0,96	7,30E-10	126,29
Pituitária	BUB3	0,31	0,21	0,81	4,80E-05	42,64
Pituitária	C11H9orf78	0,24	0,33	0,83	2,08E-05	54,24
Pituitária	C15H11orf58	0,64	0,00	0,79	1,03E-04	46,06
Pituitária	CAAP1	0,33	0,19	0,82	3,08E-05	56,79
Pituitária	CAB39	0,42	0,08	0,94	9,37E-09	117,23

Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60 (continuação).

Tecido	Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
Pituitária	CABLES2	0,24	0,34	0,66	2,78E-03	18,28
Pituitária	CACYBP	0,46	0,05	0,79	1,00E-04	44,28
Pituitária	CALCOCO2	0,39	0,10	0,88	1,07E-06	80,97
Pituitária	CALM2	0,42	0,08	0,83	2,00E-05	58,07
Pituitária	CAMLG	0,49	0,04	0,83	1,73E-05	59,26
Pituitária	CAND1	0,45	0,06	0,96	6,86E-10	134,08
Pituitária	CANX	0,39	0,11	0,83	2,29E-05	61,41
Pituitária	CAPN2	0,45	0,06	0,83	1,98E-05	56,74
Pituitária	CAPZA2	0,56	0,01	0,80	7,78E-05	45,55
Pituitária	CARNMT1	0,39	0,11	0,73	5,57E-04	24,81
Pituitária	CASC4	0,54	0,02	0,88	1,07E-06	85,70
Pituitária	CASD1	0,55	0,02	0,93	1,88E-08	118,59
Pituitária	CAV1	0,49	0,04	0,73	6,08E-04	29,11
Pituitária	CBLL1	0,25	0,31	0,80	6,66E-05	42,93
Pituitária	CCAR1	0,32	0,19	0,84	1,49E-05	63,23
Pituitária	CCDC47	0,24	0,34	0,85	1,01E-05	61,41
Pituitária	CCDC50	0,44	0,07	0,80	7,33E-05	48,99
Pituitária	CCDC91	0,28	0,26	0,77	1,99E-04	36,29
Pituitária	CCNI	0,45	0,06	0,82	3,01E-05	58,48
Pituitária	CCT3	0,18	0,48	0,79	1,08E-04	38,10
Pituitária	CCT4	0,34	0,17	0,84	1,06E-05	72,42
Pituitária	CCT5	0,49	0,04	0,90	3,53E-07	92,90
Pituitária	CCT8	0,43	0,07	0,85	9,85E-06	74,99
Pituitária	CD302	0,54	0,02	0,78	1,51E-04	39,16
Pituitária	CD46	0,22	0,37	0,75	3,58E-04	37,40
Pituitária	CD47	0,28	0,26	0,87	3,52E-06	72,11
Pituitária	CDC27	0,53	0,02	0,86	5,21E-06	76,83
Pituitária	CDC37L1	0,46	0,06	0,88	1,65E-06	80,77
Pituitária	CDC42SE2	0,31	0,21	0,74	3,92E-04	29,48
Hipotálamo	CDV3	0,17	0,49	0,75	3,06E-04	30,39
Pituitária	CENPC	0,42	0,09	0,92	4,84E-08	105,01
Pituitária	CEP290	0,38	0,12	0,84	1,44E-05	60,25
Pituitária	CEP295	0,14	0,58	0,74	4,04E-04	33,03
Pituitária	CEPT1	0,39	0,11	0,84	1,10E-05	62,38
Pituitária	CFL2	0,38	0,12	0,87	3,08E-06	80,75
Pituitária	CHD1	0,35	0,15	0,72	8,50E-04	26,13
Pituitária	CHORDC1	0,37	0,13	0,84	1,19E-05	70,80
Pituitária	CHTF8	0,38	0,12	0,82	3,69E-05	51,80
Pituitária	CHUK	0,50	0,03	0,95	2,01E-09	127,13
Pituitária	CHURC1	0,20	0,42	0,80	6,32E-05	49,23
Pituitária	CISD2	0,47	0,05	0,79	8,17E-05	49,81
Pituitária	CLINT1	0,25	0,31	0,91	1,71E-07	98,85
Pituitária	CMPK1	0,56	0,02	0,89	5,46E-07	91,66
Pituitária	CMTM6	0,36	0,14	0,86	4,23E-06	66,04
Pituitária	CNIH1	0,46	0,05	0,84	1,60E-05	65,26
Pituitária	CNOT2	0,51	0,03	0,76	2,43E-04	34,81
Pituitária	CNOT4	0,17	0,51	0,79	1,11E-04	37,17
Pituitária	CNOT7	0,39	0,11	0,91	1,07E-07	106,87
Pituitária	COG6	0,48	0,04	0,79	9,44E-05	45,21
Pituitária	COP1	0,23	0,36	0,81	5,27E-05	44,67
Pituitária	COPB1	0,50	0,04	0,93	3,21E-08	103,92
Pituitária	COPS2	0,52	0,03	0,91	1,12E-07	107,06
Pituitária	COPS4	0,32	0,20	0,84	1,20E-05	63,51
Pituitária	CORO1C	0,24	0,34	0,72	7,43E-04	22,83
Pituitária	CREBZF	0,50	0,03	0,84	1,57E-05	56,31
Pituitária	CRK	0,47	0,05	0,92	6,83E-08	104,01
Hipotálamo	CRKL	0,47	0,05	0,70	1,20E-03	17,03
Pituitária	CRNKL1	0,41	0,09	0,78	1,35E-04	34,39
Pituitária	CRY1	0,27	0,27	0,69	1,64E-03	20,25
Pituitária	CRYZ	0,43	0,08	0,74	4,52E-04	30,68
Pituitária	CSDE1	0,34	0,16	0,91	1,16E-07	97,75
Pituitária	CSNK1D	0,22	0,37	0,83	1,88E-05	58,15
Pituitária	CSRNP2	0,25	0,32	0,72	7,38E-04	22,96

Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60 (continuação).

Tecido	Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
Pituitária	CSTF1	0,39	0,11	0,73	5,53E-04	26,95
Pituitária	CSTF2	0,34	0,17	0,92	5,28E-08	106,62
Pituitária	CSTF3	0,49	0,04	0,90	4,00E-07	85,09
Pituitária	CTNNA1	0,41	0,09	0,85	9,07E-06	67,66
Pituitária	CTTN	0,49	0,04	0,82	2,73E-05	51,03
Pituitária	CUL2	0,53	0,02	0,83	2,22E-05	54,16
Pituitária	CUL3	0,53	0,02	0,95	2,82E-09	122,55
Pituitária	CUL4A	0,48	0,04	0,74	4,14E-04	34,27
Pituitária	CUL5	0,37	0,13	0,86	4,44E-06	69,29
Pituitária	CWC15	0,37	0,13	0,80	7,69E-05	47,80
Pituitária	CWF19L2	0,22	0,39	0,83	1,83E-05	54,72
Pituitária	CYB5R4	0,37	0,13	0,77	2,06E-04	34,12
Pituitária	DARS	0,35	0,15	0,84	1,25E-05	61,83
Pituitária	DCK	0,43	0,08	0,78	1,22E-04	41,59
Pituitária	DCLRE1C	0,26	0,29	0,71	9,29E-04	23,92
Pituitária	DCUN1D1	0,47	0,05	0,86	4,76E-06	69,15
Pituitária	DDX20	0,43	0,07	0,71	9,29E-04	26,16
Pituitária	DDX24	0,28	0,26	0,86	5,84E-06	69,17
Pituitária	DDX27	0,40	0,10	0,74	4,78E-04	29,77
Pituitária	DDX50	0,43	0,08	0,83	1,75E-05	58,05
Pituitária	DDX52	0,42	0,08	0,82	3,07E-05	59,11
Pituitária	DEK	0,47	0,05	0,86	4,12E-06	71,95
Pituitária	DHX29	0,50	0,03	0,87	2,06E-06	76,38
Pituitária	DHX36	0,38	0,12	0,88	1,22E-06	79,89
Pituitária	DHX57	0,37	0,13	0,71	9,66E-04	21,98
Pituitária	DHX9	0,44	0,07	0,85	7,84E-06	67,10
Pituitária	DKC1	0,30	0,23	0,78	1,18E-04	41,48
Pituitária	DMAP1	0,53	0,02	0,80	5,93E-05	54,67
Pituitária	DNAJA2	0,35	0,16	0,90	4,99E-07	92,80
Pituitária	DNAJA3	0,42	0,08	0,76	2,32E-04	36,90
Pituitária	DNAJA4	0,27	0,28	0,82	3,69E-05	55,73
Pituitária	DNAJC10	0,35	0,16	0,87	3,29E-06	76,01
Pituitária	DNAJC2	0,42	0,09	0,74	4,67E-04	28,84
Pituitária	DNAJC6	0,44	0,07	0,81	5,13E-05	46,60
Pituitária	DNM1L	0,41	0,09	0,95	1,43E-09	129,40
Pituitária	DOCK9	0,42	0,09	0,69	1,56E-03	19,77
Pituitária	DOLK	0,47	0,05	0,76	2,66E-04	31,80
Pituitária	DOPEY1	0,53	0,02	0,81	5,10E-05	44,78
Pituitária	DPP3	0,38	0,12	0,71	9,54E-04	22,70
Pituitária	DPY19L4	0,37	0,13	0,86	3,85E-06	73,69
Pituitária	DR1	0,54	0,02	0,83	1,78E-05	61,32
Pituitária	DRG1	0,25	0,32	0,76	2,57E-04	35,95
Pituitária	DYM	0,66	0,00	0,86	5,43E-06	71,35
Pituitária	DYNC1LI1	0,58	0,01	0,86	5,10E-06	67,52
Pituitária	DYNLT3	0,34	0,17	0,81	4,40E-05	60,45
Pituitária	E2F5	0,30	0,22	0,66	2,67E-03	13,75
Pituitária	EBNA1BP2	0,20	0,43	0,74	4,28E-04	26,61
Pituitária	ECHDC1	0,14	0,58	0,75	3,44E-04	32,26
Pituitária	EGLN1	0,40	0,10	0,73	6,25E-04	26,49
Pituitária	EIF2S2	0,31	0,20	0,82	3,27E-05	55,10
Pituitária	EIF3B	0,33	0,17	0,72	8,12E-04	25,77
Pituitária	EIF5	0,43	0,07	0,83	1,98E-05	59,23
Pituitária	ELMOD2	0,50	0,04	0,81	4,99E-05	49,84
Pituitária	ELMOD3	0,14	0,58	0,73	5,81E-04	24,45
Pituitária	ELOVL5	0,24	0,35	0,76	2,37E-04	38,84
Pituitária	ELOVL6	0,33	0,19	0,77	2,13E-04	33,45
Pituitária	EMC2	0,54	0,02	0,83	1,64E-05	59,62
Pituitária	EML4	0,13	0,62	0,74	4,52E-04	26,71
Pituitária	ENPP4	0,11	0,67	0,80	7,43E-05	43,22
Pituitária	ENSBTAG00000000586	0,30	0,23	0,81	4,52E-05	47,19
Pituitária	ENSBTAG000000004925	0,38	0,12	0,81	3,92E-05	50,34
Pituitária	ENSBTAG000000006252	0,13	0,62	0,80	7,64E-05	39,85
Pituitária	ENSBTAG000000006819	0,25	0,31	0,90	3,94E-07	88,50

Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60 (continuação).

Tecido	Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
Pituitária	ENSBTAG00000007696	0,35	0,15	0,92	5,65E-08	101,34
Pituitária	ENSBTAG00000008184	0,49	0,04	0,87	2,35E-06	83,20
Pituitária	ENSBTAG00000008346	0,20	0,43	0,77	1,93E-04	39,09
Pituitária	ENSBTAG00000010500	0,34	0,17	0,78	1,38E-04	42,39
Pituitária	ENSBTAG00000011052	0,23	0,35	0,82	3,13E-05	47,85
Pituitária	ENSBTAG00000011926	0,51	0,03	0,82	3,17E-05	50,24
Pituitária	ENSBTAG00000013311	0,41	0,09	0,85	6,38E-06	64,98
Pituitária	ENSBTAG00000014515	0,49	0,04	0,74	4,84E-04	26,12
Pituitária	ENSBTAG00000015077	0,27	0,27	0,79	8,12E-05	42,68
Pituitária	ENSBTAG00000015497	0,49	0,04	0,82	3,12E-05	54,81
Pituitária	ENSBTAG00000015899	0,12	0,63	0,68	1,77E-03	19,14
Pituitária	ENSBTAG00000016721	0,25	0,33	0,72	7,02E-04	26,52
Pituitária	ENSBTAG00000017734	0,26	0,30	0,75	2,95E-04	34,06
Pituitária	ENSBTAG00000019285	0,39	0,11	0,82	2,57E-05	54,67
Pituitária	ENSBTAG00000030384	0,30	0,23	0,72	8,38E-04	28,98
Pituitária	ENSBTAG00000031572	0,34	0,17	0,80	6,30E-05	44,06
Pituitária	ENSBTAG00000039453	0,63	0,00	0,76	2,55E-04	32,32
Pituitária	ENSBTAG00000040568	0,27	0,28	0,73	6,58E-04	23,25
Pituitária	ENSBTAG00000044125	0,03	0,90	0,73	6,42E-04	24,88
Pituitária	ENSBTAG00000046808	0,17	0,51	0,88	1,35E-06	77,70
Pituitária	ENSBTAG00000047008	0,35	0,15	0,82	3,58E-05	51,64
Pituitária	ENSBTAG00000047699	0,46	0,06	0,89	6,86E-07	84,39
Pituitária	ENSBTAG00000047868	0,21	0,40	0,72	7,84E-04	19,72
Pituitária	EPB41L5	0,28	0,26	0,77	1,70E-04	36,81
Pituitária	ERGIC2	0,30	0,22	0,83	2,06E-05	62,60
Pituitária	ERI1	0,47	0,05	0,74	4,18E-04	25,43
Pituitária	ERLIN2	0,20	0,42	0,82	3,61E-05	49,07
Pituitária	ERP44	0,23	0,35	0,81	4,45E-05	49,90
Pituitária	ESCO1	0,37	0,13	0,86	3,87E-06	67,27
Pituitária	ESF1	0,35	0,16	0,87	3,56E-06	75,42
Pituitária	EXOC5	0,47	0,05	0,86	4,45E-06	72,84
Pituitária	EXOC6	0,61	0,01	0,75	3,81E-04	31,48
Pituitária	FAM111B	0,39	0,11	0,80	7,64E-05	43,07
Pituitária	FAM13B	0,24	0,34	0,91	1,40E-07	98,30
Pituitária	FAM168B	0,39	0,11	0,94	9,02E-09	116,91
Pituitária	FAM177A1	0,46	0,06	0,88	1,11E-06	80,16
Pituitária	FAM206A	0,46	0,06	0,77	1,81E-04	38,76
Pituitária	FAM208A	0,43	0,08	0,83	2,02E-05	59,17
Pituitária	FAM210A	0,49	0,04	0,78	1,31E-04	36,43
Pituitária	FAM21A	0,24	0,35	0,66	3,05E-03	15,12
Pituitária	FAR1	0,50	0,03	0,94	1,02E-08	122,91
Pituitária	FASTKD1	0,29	0,24	0,83	1,72E-05	55,09
Hipotálamo	FBXL21	0,24	0,34	0,68	1,77E-03	17,81
Pituitária	FEM1C	0,45	0,06	0,79	9,14E-05	44,60
Pituitária	FERMT2	0,14	0,59	0,64	4,04E-03	17,49
Pituitária	FKRP	0,02	0,93	0,66	2,85E-03	15,39
Pituitária	FNTA	0,39	0,11	0,76	2,45E-04	37,74
Pituitária	FTSJ1	0,33	0,18	0,78	1,25E-04	38,44
Pituitária	FTSJ3	0,50	0,04	0,72	6,74E-04	25,00
Pituitária	FUBP1	0,19	0,46	0,85	8,87E-06	65,77
Pituitária	FXR1	0,47	0,05	0,81	4,97E-05	46,41
Pituitária	G3BP1	0,15	0,55	0,91	1,88E-07	92,68
Pituitária	G3BP2	0,41	0,09	0,93	2,41E-08	111,05
Pituitária	GALNT1	0,34	0,17	0,82	2,82E-05	50,52
Hipotálamo	GALNT11	0,33	0,18	0,71	9,48E-04	19,90
Pituitária	GALNT2	0,54	0,02	0,77	1,93E-04	36,62
Pituitária	GATAD1	0,43	0,07	0,76	2,32E-04	28,13
Pituitária	GCFC2	0,28	0,26	0,69	1,50E-03	21,00
Pituitária	GGPS1	0,39	0,11	0,84	1,17E-05	66,43
Pituitária	GHITM	0,55	0,02	0,80	7,28E-05	46,78
Pituitária	GIPC2	0,19	0,45	0,76	2,26E-04	37,70
Pituitária	GLMN	0,38	0,12	0,77	1,91E-04	43,12
Pituitária	GLUD1	0,58	0,01	0,87	2,62E-06	73,06

Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60 (continuação).

Tecido	Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
Pituitária	GLYR1	0,36	0,14	0,82	3,58E-05	58,49
Pituitária	GMCL1	0,28	0,25	0,88	1,57E-06	82,09
Pituitária	GMEB1	0,47	0,05	0,68	1,77E-03	19,27
Pituitária	GMFB	0,49	0,04	0,82	3,04E-05	54,77
Pituitária	GMPS	0,51	0,03	0,79	8,25E-05	39,20
Pituitária	GNB1	0,24	0,34	0,71	1,07E-03	21,77
Pituitária	GNB5	0,37	0,13	0,84	1,33E-05	60,69
Pituitária	GNL3	0,33	0,19	0,69	1,57E-03	27,09
Pituitária	GNPNAT1	0,18	0,48	0,80	6,53E-05	45,00
Pituitária	GNPTAB	0,11	0,65	0,72	7,45E-04	22,45
Pituitária	GOLM1	0,15	0,56	0,74	4,63E-04	29,60
Pituitária	GORASP2	0,40	0,10	0,85	8,51E-06	59,96
Pituitária	GPATCH2	0,19	0,45	0,84	1,51E-05	54,73
Pituitária	GPBP1	0,50	0,04	0,85	7,98E-06	75,26
Pituitária	GPCPD1	0,26	0,30	0,86	6,01E-06	72,32
Pituitária	GPN1	0,43	0,07	0,81	5,16E-05	51,23
Pituitária	GPN2	0,35	0,15	0,81	3,88E-05	47,15
Pituitária	GPR155	0,40	0,10	0,77	1,93E-04	37,15
Pituitária	GPR89A	0,39	0,11	0,82	3,54E-05	46,21
Pituitária	GRB2	0,47	0,05	0,83	2,06E-05	50,24
Pituitária	GRSF1	0,41	0,09	0,81	4,03E-05	48,26
Pituitária	GTF2E1	0,26	0,29	0,74	5,07E-04	26,49
Pituitária	GTPBP10	0,35	0,15	0,73	6,15E-04	29,97
Pituitária	GTPBP4	0,39	0,11	0,72	6,85E-04	32,56
Pituitária	GUF1	0,12	0,65	0,68	1,72E-03	22,19
Pituitária	H2AFY	0,52	0,03	0,85	9,20E-06	63,19
Pituitária	HACD3	0,44	0,07	0,89	5,45E-07	92,45
Pituitária	HACE1	0,47	0,05	0,81	5,31E-05	47,62
Pituitária	HBS1L	0,53	0,02	0,92	6,03E-08	108,29
Pituitária	HDAC2	0,55	0,02	0,82	2,87E-05	53,40
Pituitária	HEATR1	0,34	0,17	0,78	1,54E-04	32,88
Pituitária	HEATR3	0,43	0,08	0,79	8,34E-05	44,72
Pituitária	HERC4	0,25	0,32	0,82	2,56E-05	51,89
Pituitária	HIFI1A	0,25	0,33	0,92	8,38E-08	97,98
Pituitária	HIST1H2BB	0,36	0,14	0,85	7,26E-06	63,92
Pituitária	HMGCL	0,38	0,12	0,78	1,15E-04	40,89
Pituitária	HMGNI	0,35	0,16	0,71	1,06E-03	30,30
Pituitária	HMGNI4	0,38	0,12	0,79	1,08E-04	45,20
Pituitária	HNRNPA3	0,28	0,26	0,87	3,30E-06	72,71
Pituitária	HNRNPC	0,30	0,23	0,88	1,68E-06	78,70
Pituitária	HNRNPR	0,38	0,12	0,83	1,69E-05	55,58
Pituitária	HOMEZ	0,51	0,03	0,74	4,41E-04	28,68
Pituitária	HSD17B12	0,57	0,01	0,85	9,17E-06	64,42
Pituitária	HSP90AA1	0,48	0,04	0,82	3,02E-05	57,84
Pituitária	HSP90AB1	0,36	0,14	0,81	5,03E-05	46,54
Pituitária	HSPA14	0,47	0,05	0,89	9,39E-07	85,90
Pituitária	HSPA4	0,51	0,03	0,91	1,34E-07	108,19
Pituitária	HSPD1	0,41	0,09	0,89	8,59E-07	90,34
Pituitária	IBTK	0,43	0,08	0,78	1,24E-04	38,33
Pituitária	ICE2	0,45	0,06	0,81	4,55E-05	48,51
Pituitária	IDH3A	0,43	0,07	0,88	1,10E-06	84,39
Pituitária	IFIT5	0,36	0,15	0,79	1,09E-04	43,88
Pituitária	IFNAR1	0,28	0,26	0,63	5,10E-03	15,17
Pituitária	IMMT	0,49	0,04	0,93	3,85E-08	105,60
Pituitária	IPO7	0,49	0,04	0,91	1,32E-07	101,86
Pituitária	ISCA1	0,21	0,39	0,86	5,37E-06	67,84
Pituitária	IST1	0,23	0,36	0,87	3,32E-06	66,53
Pituitária	ITFG1	0,40	0,10	0,86	5,28E-06	73,64
Pituitária	ITGB1	0,30	0,23	0,84	1,46E-05	58,54
Pituitária	ITGB1BP1	0,42	0,09	0,80	7,33E-05	42,77
Pituitária	JAK1	0,29	0,25	0,88	1,36E-06	80,81
Pituitária	JAK2	0,28	0,25	0,89	7,28E-07	83,31
Pituitária	KANSL2	0,34	0,17	0,76	2,45E-04	38,21

Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60 (continuação).

Tecido	Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
Pituitária	KAT2B	0,19	0,44	0,75	3,42E-04	29,06
Pituitária	KATNA1	0,43	0,07	0,89	1,01E-06	78,65
Pituitária	KATNBL1	0,40	0,10	0,76	2,66E-04	32,93
Pituitária	KCMF1	0,14	0,57	0,70	1,10E-03	20,67
Pituitária	KDELR2	0,26	0,30	0,76	2,20E-04	38,72
Pituitária	KDM1A	0,46	0,06	0,81	5,34E-05	43,88
Pituitária	KDM3A	0,48	0,04	0,84	1,33E-05	56,24
Pituitária	KHDRBS1	0,41	0,09	0,83	1,90E-05	56,57
Pituitária	KIAA0753	0,26	0,29	0,78	1,38E-04	38,57
Pituitária	KIAA1191	0,30	0,23	0,80	7,21E-05	49,28
Pituitária	KIAA1468	0,06	0,80	0,68	1,77E-03	21,60
Pituitária	KIF1BP	0,43	0,07	0,84	1,33E-05	59,09
Pituitária	KIF27	0,34	0,17	0,73	6,36E-04	25,75
Pituitária	KLHL7	0,28	0,26	0,88	1,15E-06	81,24
Pituitária	KRR1	0,43	0,07	0,83	1,85E-05	57,49
Pituitária	LACTB2	0,30	0,23	0,73	6,48E-04	27,02
Pituitária	LASP1	0,52	0,03	0,75	3,21E-04	28,77
Pituitária	LEO1	0,35	0,16	0,70	1,17E-03	19,59
Pituitária	LIN52	0,31	0,22	0,69	1,58E-03	24,70
Pituitária	LIN7C	0,47	0,05	0,91	2,16E-07	105,51
Pituitária	LMBR1	0,23	0,35	0,81	3,85E-05	49,30
Pituitária	LNPK	0,31	0,22	0,88	1,18E-06	90,91
Pituitária	LRRC40	0,39	0,11	0,83	1,80E-05	53,43
Pituitária	LRRC42	0,42	0,08	0,75	3,87E-04	26,30
Pituitária	LRRCC1	0,51	0,03	0,79	1,06E-04	43,78
Pituitária	LRRFIP2	0,19	0,44	0,73	5,67E-04	27,22
Pituitária	LTV1	0,33	0,17	0,77	1,62E-04	46,59
Pituitária	LYPLA1	0,38	0,12	0,77	1,78E-04	41,52
Pituitária	LYSMD1	0,51	0,03	0,86	4,35E-06	74,36
Pituitária	M6PR	0,20	0,42	0,78	1,20E-04	39,29
Pituitária	MAK16	0,29	0,24	0,81	4,01E-05	50,13
Pituitária	MAP4K5	0,30	0,23	0,86	5,17E-06	70,32
Pituitária	MARCH5	0,15	0,55	0,86	5,80E-06	63,31
Pituitária	MARK1	0,34	0,17	0,85	6,33E-06	62,44
Pituitária	MAT2A	0,32	0,20	0,87	3,22E-06	77,75
Pituitária	MATR3	0,37	0,13	0,95	2,83E-09	125,10
Pituitária	MAX	0,14	0,57	0,77	1,63E-04	37,43
Pituitária	MBIP	0,51	0,03	0,79	1,08E-04	41,58
Pituitária	MCM6	0,15	0,56	0,74	4,46E-04	26,76
Pituitária	MCUR1	0,26	0,29	0,72	7,31E-04	25,02
Pituitária	ME2	0,37	0,13	0,86	5,02E-06	66,43
Pituitária	MED28	0,33	0,19	0,87	3,42E-06	73,54
Pituitária	MED30	0,41	0,09	0,73	5,69E-04	27,81
Pituitária	METAP1	0,42	0,09	0,76	2,37E-04	37,30
Pituitária	METAP2	0,50	0,03	0,91	1,83E-07	100,17
Pituitária	MFSD14A	0,28	0,27	0,82	2,81E-05	55,18
Pituitária	MFSD14B	0,41	0,09	0,84	1,04E-05	56,87
Pituitária	MIA3	0,34	0,16	0,91	2,14E-07	96,02
Pituitária	MICU3	0,38	0,12	0,85	8,11E-06	65,27
Pituitária	MIER1	0,50	0,04	0,84	1,36E-05	68,79
Pituitária	MINPP1	0,44	0,07	0,76	2,34E-04	34,82
Pituitária	MKRN1	0,24	0,35	0,86	5,15E-06	63,96
Pituitária	MLH1	0,42	0,09	0,84	1,35E-05	55,84
Pituitária	MMP16	0,46	0,06	0,75	3,36E-04	34,18
Pituitária	MOB1A	0,35	0,15	0,84	1,30E-05	63,22
Pituitária	MOB4	0,53	0,02	0,89	5,98E-07	88,34
Pituitária	MORF4L1	0,34	0,17	0,90	2,73E-07	95,33
Pituitária	MORF4L2	0,42	0,09	0,83	1,71E-05	65,78
Pituitária	MPHOSPH8	0,31	0,22	0,86	4,05E-06	66,71
Pituitária	MPP5	0,55	0,02	0,79	1,13E-04	39,91
Pituitária	MRFAP1L1	0,29	0,25	0,76	2,18E-04	36,18
Pituitária	MRPS10	0,33	0,18	0,73	5,63E-04	26,38
Pituitária	MRPS30	0,35	0,16	0,73	5,27E-04	29,38

Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60 (continuação).

Tecido	Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
Pituitária	MRPS31	0,42	0,08	0,67	2,42E-03	16,61
Pituitária	MRT04	0,19	0,45	0,71	8,91E-04	28,86
Pituitária	MSANTD4	0,50	0,04	0,89	7,24E-07	84,94
Pituitária	MTDH	0,39	0,11	0,88	1,23E-06	84,22
Pituitária	MTF2	0,25	0,32	0,74	3,89E-04	25,98
Pituitária	MTFR1	0,33	0,19	0,87	3,12E-06	68,52
Pituitária	MTMR1	0,35	0,16	0,85	6,89E-06	59,50
Pituitária	MTMR6	0,43	0,08	0,83	1,98E-05	56,11
Pituitária	MTPAP	0,26	0,29	0,72	7,65E-04	25,82
Pituitária	MYCBP	0,61	0,01	0,86	4,74E-06	70,28
Pituitária	MYNN	0,48	0,05	0,92	6,85E-08	103,18
Pituitária	N4BP2L2	0,27	0,27	0,92	4,80E-08	104,98
Pituitária	NAA15	0,40	0,10	0,95	1,59E-09	130,96
Pituitária	NAA35	0,39	0,11	0,89	5,65E-07	83,11
Pituitária	NAA50	0,46	0,05	0,85	6,55E-06	77,99
Pituitária	NADK	0,53	0,03	0,72	7,25E-04	23,68
Pituitária	NAP1L1	0,43	0,07	0,74	4,58E-04	31,11
Pituitária	NAPB	0,48	0,04	0,72	8,10E-04	24,61
Pituitária	NARS2	0,43	0,08	0,86	5,87E-06	73,91
Pituitária	NCBP1	0,37	0,13	0,90	4,61E-07	96,57
Pituitária	NCEH1	0,14	0,58	0,72	7,36E-04	27,02
Pituitária	NCK1	0,43	0,08	0,80	5,80E-05	48,88
Pituitária	NCOA4	0,34	0,17	0,91	2,36E-07	92,27
Pituitária	NDUFAF1	0,33	0,18	0,86	4,07E-06	73,06
Pituitária	NDUFAF6	0,39	0,11	0,75	3,57E-04	28,98
Pituitária	NEK10	0,46	0,06	0,80	6,28E-05	42,97
Pituitária	NIP7	0,36	0,14	0,84	1,22E-05	65,57
Pituitária	NIPA2	0,51	0,03	0,83	2,22E-05	59,75
Pituitária	NLK	0,35	0,15	0,81	5,12E-05	42,66
Pituitária	NMD3	0,62	0,01	0,76	2,80E-04	35,59
Pituitária	NOC3L	0,44	0,07	0,92	4,70E-08	102,80
Pituitária	NOL11	0,29	0,24	0,94	6,16E-09	117,62
Pituitária	NOL4	0,45	0,06	0,77	2,01E-04	30,97
Pituitária	NPEPPS	0,43	0,08	0,84	1,46E-05	56,24
Pituitária	NR2C2AP	0,01	0,98	0,75	3,38E-04	31,30
Pituitária	NRBP1	0,31	0,21	0,73	6,61E-04	29,60
Pituitária	NSRP1	0,41	0,09	0,70	1,13E-03	20,64
Pituitária	NT5C2	0,25	0,31	0,75	2,98E-04	29,59
Pituitária	NUDCD1	0,33	0,18	0,75	3,81E-04	29,92
Hipotálamo	NUFIP2	0,37	0,13	0,74	4,39E-04	25,48
Pituitária	NUP133	0,23	0,35	0,77	1,76E-04	31,51
Pituitária	NUP58	0,01	0,97	0,63	4,79E-03	12,23
Pituitária	NUP88	0,33	0,18	0,83	1,66E-05	57,92
Pituitária	OCIAD1	0,45	0,06	0,80	7,44E-05	51,03
Pituitária	ODR4	0,49	0,04	0,78	1,37E-04	41,59
Pituitária	ORC4	0,54	0,02	0,93	1,54E-08	119,47
Pituitária	ORMDL1	0,50	0,03	0,83	1,93E-05	58,95
Pituitária	OSBPL6	0,39	0,11	0,85	8,12E-06	63,80
Pituitária	OSGIN2	0,22	0,38	0,72	7,57E-04	25,91
Pituitária	OSTM1	0,21	0,39	0,79	1,12E-04	44,75
Pituitária	OTULINL	0,60	0,01	0,77	1,61E-04	39,58
Pituitária	PA2G4	0,10	0,69	0,82	2,89E-05	50,87
Pituitária	PACSIN2	0,21	0,40	0,78	1,50E-04	39,02
Pituitária	PAFAH1B2	0,41	0,09	0,85	8,36E-06	61,78
Pituitária	PAIP1	0,39	0,11	0,83	2,17E-05	60,09
Pituitária	PANK2	0,39	0,11	0,72	7,14E-04	28,47
Pituitária	PAPOLA	0,37	0,13	0,85	6,27E-06	77,78
Pituitária	PBDC1	0,27	0,29	0,77	1,67E-04	38,33
Pituitária	PCNP	0,50	0,03	0,92	4,33E-08	115,97
Pituitária	PDCL	0,48	0,05	0,86	3,86E-06	69,73
Pituitária	PDHA1	0,32	0,19	0,91	1,52E-07	97,09
Pituitária	PEX7	0,45	0,06	0,74	4,75E-04	27,69
Pituitária	PFN2	0,64	0,00	0,83	1,83E-05	64,22

Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60 (continuação).

Tecido	Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
Pituitária	PGK1	0,34	0,17	0,88	1,19E-06	84,43
Pituitária	PGM1	0,54	0,02	0,70	1,21E-03	27,05
Pituitária	PHAX	0,44	0,07	0,89	1,01E-06	79,50
Pituitária	PHF10	0,21	0,40	0,84	1,17E-05	63,40
Pituitária	PHKA2	0,30	0,22	0,74	4,23E-04	26,42
Pituitária	PHKB	0,24	0,35	0,85	9,71E-06	61,59
Pituitária	PIAS1	0,15	0,54	0,76	2,77E-04	29,36
Pituitária	PIGC	0,41	0,09	0,81	5,48E-05	48,41
Pituitária	PIK3R4	0,41	0,09	0,84	1,41E-05	56,61
Pituitária	PITPNB	0,65	0,00	0,81	5,02E-05	48,61
Pituitária	PKP4	0,33	0,19	0,79	9,35E-05	41,08
Pituitária	PLAA	0,64	0,00	0,86	5,74E-06	65,23
Pituitária	PLEKHA3	0,30	0,22	0,88	1,33E-06	77,82
Pituitária	PLEKHA4	0,28	0,26	0,72	6,96E-04	22,45
Pituitária	PLEKHA5	0,24	0,33	0,61	6,77E-03	12,57
Pituitária	PNN	0,24	0,34	0,72	7,12E-04	25,83
Pituitária	PNPLA8	0,50	0,04	0,90	4,36E-07	90,68
Pituitária	PNRC2	0,36	0,14	0,71	9,34E-04	28,56
Pituitária	POGK	0,31	0,22	0,70	1,20E-03	21,06
Pituitária	POLR1B	0,42	0,08	0,68	2,09E-03	19,82
Hipotálamo	POLR1D	0,19	0,44	0,72	7,34E-04	21,37
Pituitária	POLR2B	0,58	0,01	0,93	3,48E-08	109,08
Pituitária	POLR2M	0,25	0,31	0,82	2,60E-05	54,81
Pituitária	PPIL4	0,44	0,07	0,86	3,77E-06	78,49
Pituitária	PPM1A	0,13	0,62	0,70	1,16E-03	19,20
Pituitária	PPP1CB	0,42	0,08	0,90	2,54E-07	106,69
Pituitária	PPP1CC	0,26	0,29	0,85	6,54E-06	71,96
Pituitária	PPP2R5C	0,33	0,18	0,80	7,24E-05	41,10
Pituitária	PPP3R1	0,36	0,14	0,86	4,41E-06	69,38
Pituitária	PPP4R3A	0,39	0,11	0,95	1,27E-09	125,96
Pituitária	PPP6C	0,29	0,25	0,82	3,22E-05	51,92
Pituitária	PPWD1	0,40	0,10	0,78	1,40E-04	35,65
Pituitária	PREP	0,24	0,34	0,72	6,81E-04	23,97
Pituitária	PRMT3	0,32	0,20	0,84	1,15E-05	64,37
Pituitária	PRMT5	0,27	0,28	0,72	8,32E-04	21,87
Pituitária	PRNP	0,49	0,04	0,78	1,48E-04	44,44
Pituitária	PRPF18	0,39	0,11	0,78	1,37E-04	37,88
Pituitária	PRPF38B	0,28	0,27	0,77	1,87E-04	40,28
Pituitária	PRPF39	0,48	0,04	0,80	7,42E-05	41,53
Pituitária	PRPF40A	0,41	0,09	0,91	1,28E-07	99,44
Pituitária	PRPS1	0,10	0,70	0,70	1,35E-03	22,28
Pituitária	PSMA1	0,21	0,41	0,85	9,71E-06	63,83
Pituitária	PSMC2	0,34	0,16	0,93	1,88E-08	108,82
Pituitária	PSMC6	0,25	0,31	0,87	2,54E-06	77,03
Pituitária	PSMD1	0,52	0,03	0,84	1,21E-05	59,44
Pituitária	PSMD12	0,43	0,07	0,89	5,43E-07	96,68
Pituitária	PSMD14	0,41	0,09	0,90	4,49E-07	91,54
Pituitária	PSMD2	0,25	0,32	0,83	1,64E-05	52,83
Pituitária	PSMD5	0,41	0,09	0,85	9,22E-06	68,13
Pituitária	PSMD7	0,55	0,02	0,87	2,92E-06	78,49
Pituitária	PSME3	0,16	0,52	0,86	4,27E-06	67,28
Pituitária	PTCD3	0,33	0,19	0,70	1,12E-03	22,78
Pituitária	PTGES3	0,52	0,03	0,80	5,61E-05	59,12
Pituitária	PTGR2	0,41	0,09	0,81	3,96E-05	48,28
Pituitária	PTP4A2	0,41	0,09	0,81	5,32E-05	55,08
Pituitária	PTPN12	0,09	0,72	0,73	6,55E-04	28,34
Pituitária	PTPRZ1	0,44	0,07	0,71	9,69E-04	20,63
Pituitária	PUF60	0,30	0,23	0,75	3,48E-04	30,72
Pituitária	PUS3	0,26	0,30	0,83	2,12E-05	54,89
Pituitária	PWP1	0,62	0,01	0,82	2,87E-05	60,73
Pituitária	RAB10	0,42	0,08	0,96	4,40E-10	139,32
Pituitária	RAB18	0,43	0,08	0,84	1,11E-05	62,24
Pituitária	RAB1A	0,35	0,16	0,87	3,20E-06	81,83

Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60 (continuação).

Tecido	Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
Pituitária	RAB21	0,18	0,47	0,77	2,13E-04	36,42
Pituitária	RAB23	0,34	0,17	0,71	9,26E-04	21,29
Pituitária	RAB2A	0,53	0,02	0,84	1,22E-05	67,40
Pituitária	RAB33B	0,40	0,10	0,82	3,01E-05	53,22
Pituitária	RAB3GAP1	0,53	0,02	0,88	1,60E-06	75,05
Pituitária	RAB3GAP2	0,18	0,47	0,78	1,20E-04	38,74
Pituitária	RAB4A	0,09	0,74	0,72	7,29E-04	23,04
Pituitária	RAB5C	0,33	0,17	0,75	3,86E-04	31,30
Pituitária	RAB8B	0,46	0,06	0,84	1,25E-05	70,65
Pituitária	RALBP1	0,17	0,50	0,80	5,97E-05	42,15
Pituitária	RANBP9	0,49	0,04	0,82	3,25E-05	49,60
Pituitária	RAP1A	0,22	0,39	0,84	1,60E-05	55,77
Pituitária	RAP1B	0,28	0,25	0,92	7,76E-08	106,14
Pituitária	RARS	0,09	0,73	0,75	2,99E-04	27,88
Pituitária	RASA1	0,55	0,02	0,78	1,27E-04	35,49
Pituitária	RBBP4	0,34	0,16	0,92	5,02E-08	109,55
Pituitária	RBBP6	0,12	0,63	0,60	8,47E-03	14,14
Pituitária	RBBP8	0,20	0,43	0,82	3,24E-05	50,57
Pituitária	RBM10	0,40	0,10	0,86	4,68E-06	67,34
Pituitária	RBM12B	0,39	0,11	0,79	8,17E-05	41,45
Pituitária	RBM39	0,21	0,41	0,70	1,09E-03	24,31
Pituitária	RBM5	0,26	0,31	0,67	2,41E-03	17,58
Pituitária	RBM6	0,34	0,17	0,77	1,82E-04	36,70
Pituitária	RBX1	0,15	0,56	0,64	3,92E-03	17,38
Pituitária	RCHY1	0,56	0,02	0,87	2,45E-06	79,54
Pituitária	RCN2	0,31	0,20	0,84	1,48E-05	67,42
Pituitária	REEP3	0,26	0,30	0,86	4,79E-06	71,10
Pituitária	REEP5	0,38	0,12	0,81	4,95E-05	56,43
Pituitária	RHOT1	0,32	0,20	0,91	2,27E-07	91,08
Pituitária	RINT1	0,52	0,03	0,75	3,70E-04	34,87
Pituitária	RLF	0,21	0,40	0,83	1,94E-05	54,03
Pituitária	RMDN3	0,14	0,58	0,70	1,13E-03	21,05
Pituitária	RNF11	0,30	0,23	0,85	9,42E-06	68,53
Pituitária	RNF111	0,51	0,03	0,82	3,64E-05	51,42
Pituitária	RNF115	0,07	0,78	0,74	3,89E-04	31,07
Pituitária	RNF121	0,18	0,49	0,68	1,98E-03	19,86
Pituitária	RNF168	0,59	0,01	0,90	3,83E-07	92,93
Pituitária	RNF19A	0,36	0,14	0,66	2,65E-03	22,80
Pituitária	RNF2	0,25	0,32	0,76	2,53E-04	34,00
Pituitária	RNF34	0,67	0,00	0,85	8,18E-06	59,80
Pituitária	RNF7	0,76	0,00	0,83	2,27E-05	54,96
Pituitária	RNF8	0,49	0,04	0,88	1,56E-06	77,61
Pituitária	RNFT1	0,47	0,05	0,88	1,23E-06	85,34
Pituitária	RPAP2	0,47	0,05	0,74	4,46E-04	28,85
Pituitária	RPAP3	0,58	0,01	0,83	1,88E-05	58,69
Pituitária	RPF2	0,21	0,41	0,85	1,01E-05	62,97
Pituitária	RPS6KA6	0,44	0,07	0,72	6,91E-04	24,01
Pituitária	RRAGC	0,33	0,17	0,82	2,60E-05	57,13
Pituitária	RRAS2	0,23	0,35	0,67	2,15E-03	19,31
Pituitária	RRP15	0,30	0,23	0,77	1,94E-04	37,57
Pituitária	RSL24D1	0,57	0,01	0,89	7,63E-07	90,57
Pituitária	RTCA	0,40	0,10	0,82	2,79E-05	52,44
Pituitária	RTCB	0,34	0,16	0,87	3,16E-06	73,90
Pituitária	RTF1	0,39	0,11	0,87	2,20E-06	70,86
Pituitária	RUVBL1	0,53	0,02	0,76	2,20E-04	32,06
Pituitária	SAMD8	0,18	0,47	0,79	1,12E-04	42,52
Pituitária	SAP30BP	0,35	0,15	0,68	1,88E-03	19,37
Pituitária	SASS6	0,30	0,22	0,82	3,65E-05	49,68
Hipotálamo	SAV1	0,21	0,40	0,76	2,18E-04	33,67
Pituitária	SBDS	0,50	0,04	0,86	4,87E-06	80,03
Pituitária	SC5D	0,41	0,09	0,85	8,93E-06	57,44
Pituitária	SCLT1	0,49	0,04	0,73	5,74E-04	32,44
Pituitária	SENP3	0,32	0,20	0,84	1,03E-05	58,38

Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60 (continuação).

Tecido	Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
Pituitária	SEPT2	0,39	0,11	0,87	2,17E-06	79,51
Pituitária	SEPT7	0,56	0,02	0,95	1,07E-09	136,43
Pituitária	SERINC1	0,37	0,13	0,96	2,94E-10	138,15
Pituitária	SERINC3	0,20	0,42	0,71	1,04E-03	27,64
Pituitária	SERTM1	0,12	0,64	0,74	4,79E-04	25,65
Pituitária	SET	0,36	0,14	0,87	2,63E-06	78,53
Pituitária	SETD3	0,48	0,04	0,80	6,14E-05	42,33
Pituitária	SF3B3	0,35	0,15	0,86	5,08E-06	70,41
Pituitária	SFT2D2	0,36	0,14	0,75	3,77E-04	31,25
Pituitária	SHOC2	0,45	0,06	0,94	7,72E-09	123,79
Pituitária	SLAIN2	0,18	0,48	0,78	1,32E-04	37,87
Pituitária	SLC17A5	0,34	0,16	0,75	3,04E-04	29,84
Pituitária	SLC25A15	0,40	0,10	0,86	4,87E-06	71,14
Pituitária	SLC25A32	0,49	0,04	0,76	2,29E-04	32,94
Pituitária	SLC25A4	0,43	0,07	0,74	4,21E-04	35,05
Pituitária	SLC25A44	0,41	0,09	0,85	6,70E-06	61,79
Pituitária	SLC25A51	0,22	0,37	0,74	4,72E-04	25,72
Pituitária	SLC30A4	0,29	0,24	0,77	1,68E-04	33,55
Pituitária	SLC30A5	0,40	0,10	0,84	1,06E-05	66,59
Pituitária	SLC35A5	0,17	0,50	0,72	8,06E-04	23,31
Pituitária	SLC35F5	0,52	0,03	0,87	3,04E-06	80,05
Pituitária	SLC37A4	0,27	0,27	0,72	7,66E-04	26,78
Pituitária	SLC3A1	0,38	0,12	0,88	1,28E-06	83,05
Pituitária	SLC5A6	0,08	0,75	0,70	1,13E-03	26,05
Pituitária	SLC9A6	0,35	0,15	0,89	6,36E-07	88,81
Pituitária	SLTM	0,30	0,23	0,83	2,47E-05	55,24
Hipotálamo	SMAD2	0,29	0,25	0,71	8,65E-04	19,80
Pituitária	SMAD2	0,14	0,59	0,82	3,65E-05	52,94
Pituitária	SMAD5	0,38	0,12	0,82	3,60E-05	54,94
Pituitária	SMARCA1	0,30	0,23	0,77	1,60E-04	39,28
Pituitária	SMARCA4	0,29	0,25	0,71	1,05E-03	20,36
Pituitária	SMARCE1	0,43	0,08	0,83	1,75E-05	54,82
Pituitária	SMC6	0,33	0,18	0,88	1,79E-06	68,32
Pituitária	SMG5	0,13	0,60	0,67	2,39E-03	17,35
Pituitária	SMU1	0,29	0,24	0,94	1,01E-08	111,75
Pituitária	SNAP23	0,14	0,58	0,77	2,11E-04	32,34
Pituitária	SNAP25	0,44	0,07	0,81	3,91E-05	55,25
Pituitária	SNRNP27	0,18	0,48	0,68	1,93E-03	22,20
Pituitária	SNW1	0,38	0,11	0,86	4,85E-06	71,35
Pituitária	SNX10	0,34	0,17	0,88	1,97E-06	77,01
Pituitária	SNX14	0,29	0,24	0,70	1,12E-03	22,15
Pituitária	SNX16	0,28	0,27	0,83	1,95E-05	56,73
Pituitária	SNX2	0,42	0,09	0,91	1,23E-07	95,70
Pituitária	SNX4	0,33	0,18	0,79	9,29E-05	46,90
Pituitária	SNX6	0,47	0,05	0,82	3,57E-05	56,18
Pituitária	SOCS4	0,15	0,56	0,74	4,35E-04	27,30
Pituitária	SOCS5	0,34	0,17	0,72	7,26E-04	22,07
Pituitária	SPCS2	0,26	0,29	0,78	1,36E-04	40,62
Pituitária	SPIN1	0,40	0,10	0,82	3,46E-05	54,29
Pituitária	SPRED1	0,17	0,49	0,80	7,20E-05	49,60
Pituitária	SPRTN	0,05	0,84	0,72	7,78E-04	22,02
Pituitária	SRP54	0,18	0,48	0,85	8,23E-06	64,13
Pituitária	SRPK1	0,15	0,56	0,89	9,66E-07	78,72
Pituitária	SRPRB	0,42	0,08	0,81	4,22E-05	54,06
Pituitária	SRRD	0,32	0,20	0,80	7,64E-05	47,66
Pituitária	SRSF1	0,48	0,04	0,90	3,76E-07	92,04
Pituitária	SRSF10	0,29	0,24	0,89	6,05E-07	87,68
Pituitária	SRSF11	0,09	0,72	0,78	1,18E-04	37,65
Pituitária	SS18	0,47	0,05	0,95	2,88E-09	123,73
Pituitária	SSFA2	0,15	0,54	0,72	7,56E-04	32,26
Pituitária	ST13	0,18	0,48	0,71	9,28E-04	30,77
Pituitária	STAG2	0,41	0,09	0,90	2,82E-07	95,91
Pituitária	STAMPB	0,44	0,07	0,85	7,97E-06	65,45

Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60 (continuação).

Tecido	Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
Pituitária	STAU1	0,10	0,69	0,81	3,99E-05	49,51
Pituitária	STIP1	0,32	0,19	0,75	2,95E-04	35,15
Pituitária	STK26	0,19	0,46	0,74	4,49E-04	28,18
Pituitária	STRBP	0,07	0,78	0,74	4,78E-04	26,51
Pituitária	STRIP1	0,24	0,33	0,83	2,21E-05	50,64
Pituitária	STRN3	0,37	0,13	0,85	7,86E-06	65,15
Pituitária	STX17	0,31	0,22	0,80	5,71E-05	45,93
Pituitária	STX7	0,55	0,02	0,96	2,43E-10	142,09
Pituitária	SUCLA2	0,34	0,17	0,90	4,12E-07	92,40
Pituitária	SUCO	0,21	0,41	0,92	9,93E-08	100,80
Pituitária	SUGT1	0,40	0,10	0,81	4,30E-05	56,89
Pituitária	SUPT16H	0,46	0,06	0,92	7,35E-08	100,47
Pituitária	SUPT20H	0,36	0,14	0,76	2,48E-04	32,28
Pituitária	SUZ12	0,15	0,56	0,88	1,22E-06	78,85
Pituitária	SYNPR	0,35	0,15	0,69	1,40E-03	27,58
Pituitária	TAF13	0,46	0,05	0,78	1,40E-04	44,71
Pituitária	TAF2	0,45	0,06	0,76	2,69E-04	37,93
Pituitária	TAF9	0,37	0,13	0,83	1,72E-05	57,86
Pituitária	TARS	0,40	0,10	0,87	3,36E-06	79,70
Pituitária	TARSL2	0,62	0,01	0,82	3,64E-05	48,63
Pituitária	TAX1BP1	0,44	0,07	0,87	2,60E-06	71,61
Pituitária	TBK1	0,58	0,01	0,81	4,75E-05	47,03
Pituitária	TCEA1	0,35	0,15	0,90	2,71E-07	89,24
Pituitária	TCERG1	0,43	0,07	0,76	2,44E-04	32,34
Pituitária	TCF12	0,24	0,34	0,79	8,41E-05	45,49
Pituitária	TCP1	0,49	0,04	0,74	4,04E-04	32,72
Hipotálamo	TCTN3	0,40	0,10	0,74	4,97E-04	28,01
Pituitária	TEFM	0,33	0,18	0,79	1,07E-04	48,47
Pituitária	TERF1	0,52	0,03	0,85	8,55E-06	64,48
Pituitária	TERF2	0,19	0,45	0,76	2,53E-04	32,49
Pituitária	TFAM	0,48	0,04	0,88	1,56E-06	79,12
Pituitária	TFB2M	0,43	0,07	0,84	1,07E-05	67,33
Pituitária	TFG	0,40	0,10	0,78	1,30E-04	44,94
Pituitária	THOC1	0,44	0,06	0,82	3,69E-05	48,25
Pituitária	TIA1	0,11	0,68	0,69	1,54E-03	20,48
Pituitária	TIMM8A	0,34	0,17	0,83	2,00E-05	55,92
Pituitária	TIPIN	0,44	0,07	0,82	3,17E-05	54,71
Pituitária	TLE1	0,20	0,43	0,74	4,26E-04	32,21
Pituitária	TM2D1	0,45	0,06	0,77	1,70E-04	34,22
Pituitária	TM9SF2	0,40	0,10	0,87	3,29E-06	75,37
Pituitária	TM9SF3	0,53	0,03	0,87	3,50E-06	80,59
Pituitária	TMBIM4	0,48	0,04	0,89	8,03E-07	90,93
Pituitária	TMED5	0,15	0,56	0,90	3,65E-07	87,61
Pituitária	TMED7	0,33	0,18	0,91	2,11E-07	96,04
Pituitária	TMEM183A	0,33	0,18	0,81	4,63E-05	50,12
Pituitária	TMEM184C	0,38	0,12	0,85	6,99E-06	73,79
Pituitária	TMEM259	0,37	0,13	0,76	2,37E-04	31,26
Pituitária	TMEM263	0,54	0,02	0,82	3,23E-05	57,42
Pituitária	TMEM30B	0,38	0,12	0,88	1,63E-06	78,34
Pituitária	TMEM33	0,30	0,22	0,80	5,87E-05	50,83
Pituitária	TMEM43	0,29	0,24	0,76	2,48E-04	29,80
Pituitária	TMEM50B	0,49	0,04	0,89	8,14E-07	91,69
Pituitária	TMEM87A	0,40	0,10	0,68	1,83E-03	21,22
Pituitária	TMX1	0,41	0,09	0,79	9,53E-05	44,79
Pituitária	TNK2	0,21	0,40	0,68	2,01E-03	20,95
Pituitária	TOMM70	0,46	0,05	0,89	7,34E-07	89,42
Pituitária	TOP2B	0,44	0,07	0,91	1,31E-07	102,60
Pituitária	TOPBP1	0,28	0,26	0,77	1,70E-04	37,09
Pituitária	TOPORS	0,16	0,52	0,65	3,46E-03	18,62
Pituitária	TPD52	0,64	0,00	0,81	4,41E-05	49,74
Pituitária	TPR	0,41	0,09	0,85	8,60E-06	60,55
Pituitária	TRAM1	0,49	0,04	0,91	1,08E-07	111,77
Pituitária	TRAPPC2	0,49	0,04	0,87	2,41E-06	70,72

Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60 (continuação).

Tecido	Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
Pituitária	TRIM2	0,22	0,38	0,69	1,71E-03	22,31
Pituitária	TRIM52	0,38	0,12	0,81	4,47E-05	52,44
Pituitária	TRIP4	0,29	0,25	0,78	1,24E-04	38,14
Pituitária	TRMT1L	0,22	0,39	0,72	7,47E-04	28,60
Pituitária	TRMT5	0,40	0,10	0,90	3,19E-07	95,04
Pituitária	TRMT6	0,48	0,04	0,81	4,11E-05	60,80
Pituitária	TRNT1	0,56	0,02	0,85	6,36E-06	72,42
Pituitária	TSG101	0,14	0,59	0,74	4,65E-04	29,15
Pituitária	TSNAX	0,38	0,12	0,78	1,51E-04	40,37
Pituitária	TSPAN13	0,51	0,03	0,79	9,11E-05	53,03
Pituitária	TSPAN3	0,09	0,73	0,76	2,73E-04	33,63
Pituitária	TTC3	0,36	0,15	0,80	7,71E-05	42,90
Pituitária	TTC9C	0,47	0,05	0,78	1,49E-04	39,32
Pituitária	TWF1	0,38	0,12	0,82	3,66E-05	55,07
Pituitária	TWSG1	0,30	0,23	0,85	9,58E-06	64,79
Pituitária	UBA2	0,48	0,04	0,91	1,09E-07	104,39
Pituitária	UBA3	0,34	0,16	0,76	2,82E-04	34,10
Pituitária	UBA5	0,39	0,11	0,89	8,75E-07	88,31
Pituitária	UBAP1	0,40	0,10	0,75	3,22E-04	28,97
Pituitária	UBAP2	0,16	0,52	0,72	7,62E-04	27,01
Pituitária	UBE2D1	0,49	0,04	0,79	9,24E-05	48,91
Pituitária	UBE2G1	0,35	0,16	0,86	4,77E-06	71,32
Pituitária	UBE2Q2	0,17	0,51	0,78	1,56E-04	38,81
Pituitária	UBE2W	0,37	0,13	0,92	8,97E-08	111,54
Pituitária	UBE3A	0,50	0,04	0,92	5,16E-08	110,26
Pituitária	UBL3	0,31	0,21	0,83	1,93E-05	59,53
Pituitária	UBP1	0,08	0,75	0,75	3,24E-04	29,37
Pituitária	UBXN2A	0,33	0,18	0,74	4,77E-04	25,69
Pituitária	UHRF1BP1L	0,40	0,10	0,86	3,85E-06	77,01
Pituitária	URI1	0,52	0,03	0,87	2,72E-06	70,40
Pituitária	URM1	0,23	0,35	0,69	1,39E-03	23,43
Pituitária	USP1	0,55	0,02	0,82	3,12E-05	56,68
Pituitária	USP10	0,45	0,06	0,91	1,08E-07	100,79
Pituitária	USP15	0,40	0,10	0,95	2,65E-09	124,77
Pituitária	USP16	0,35	0,15	0,81	4,23E-05	54,56
Pituitária	USP25	0,42	0,08	0,82	2,91E-05	51,80
Pituitária	USP4	0,48	0,04	0,69	1,62E-03	21,26
Pituitária	UTP15	0,69	0,00	0,90	3,37E-07	93,27
Pituitária	UTP25	0,34	0,16	0,83	1,93E-05	56,81
Pituitária	UTP3	0,62	0,01	0,80	7,93E-05	48,10
Pituitária	UTP6	0,34	0,17	0,80	7,07E-05	41,60
Pituitária	VMA21	0,57	0,01	0,86	3,96E-06	80,45
Pituitária	VPS26B	0,43	0,08	0,75	3,67E-04	31,34
Pituitária	VPS35	0,54	0,02	0,91	1,22E-07	98,75
Pituitária	VPS36	0,39	0,11	0,71	9,83E-04	22,27
Pituitária	VPS37A	0,39	0,11	0,83	2,28E-05	52,11
Pituitária	VPS4B	0,51	0,03	0,89	8,32E-07	84,91
Pituitária	VPS54	0,34	0,16	0,81	4,40E-05	50,21
Pituitária	VTG1	0,47	0,05	0,81	3,98E-05	50,21
Pituitária	WASL	0,32	0,19	0,92	8,34E-08	103,76
Pituitária	WBP11	0,25	0,31	0,76	2,35E-04	32,15
Pituitária	WDR43	0,38	0,12	0,91	2,00E-07	99,64
Pituitária	WDR61	0,12	0,65	0,71	9,57E-04	24,92
Pituitária	WDR75	0,36	0,14	0,84	1,08E-05	59,98
Pituitária	WDR82	0,51	0,03	0,78	1,46E-04	36,33
Hipotálamo	WTAP	0,14	0,59	0,74	4,13E-04	27,79
Pituitária	XPOT	0,27	0,28	0,80	6,91E-05	45,32
Pituitária	XRN2	0,44	0,06	0,84	1,48E-05	57,27
Pituitária	YIPF4	0,59	0,01	0,90	4,76E-07	91,90
Pituitária	YIPF5	0,51	0,03	0,81	4,37E-05	53,31
Pituitária	YIPF6	0,47	0,05	0,78	1,26E-04	40,37
Pituitária	YME1L1	0,43	0,07	0,81	4,35E-05	54,71
Pituitária	YTHDF1	0,43	0,07	0,68	1,84E-03	18,84

Tabela suplementar 5 - Genes contidos no módulo Grey60 (continuação).

Tecido	Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
Pituitária	YTHDF3	0,40	0,10	0,86	5,33E-06	71,45
Pituitária	YWHAB	0,45	0,06	0,79	1,09E-04	45,79
Pituitária	YY1	0,44	0,07	0,80	5,79E-05	46,34
Pituitária	ZC3H14	0,49	0,04	0,77	2,04E-04	38,02
Pituitária	ZDHHC23	0,24	0,33	0,67	2,31E-03	17,07
Pituitária	ZFC3H1	0,14	0,57	0,64	4,31E-03	14,69
Pituitária	ZMYM1	0,50	0,04	0,86	4,31E-06	72,86
Pituitária	ZMYM2	0,45	0,06	0,80	7,69E-05	43,75
Pituitária	ZMYM5	0,46	0,06	0,82	3,42E-05	55,53
Pituitária	ZMYND11	0,35	0,15	0,91	2,35E-07	94,62
Pituitária	ZNF112	0,22	0,37	0,85	8,03E-06	60,81
Pituitária	ZNF131	0,50	0,04	0,86	5,59E-06	63,19
Pituitária	ZNF184	0,51	0,03	0,82	3,19E-05	46,58
Pituitária	ZNF207	0,17	0,49	0,75	3,66E-04	32,00
Pituitária	ZNF280D	0,55	0,02	0,80	6,34E-05	49,87
Pituitária	ZNF292	0,24	0,34	0,74	4,24E-04	27,34
Pituitária	ZNF329	0,31	0,20	0,80	6,43E-05	45,49
Pituitária	ZNF354B	0,34	0,16	0,84	1,46E-05	60,67
Pituitária	ZNF45	0,26	0,29	0,71	1,03E-03	24,31
Pituitária	ZNF583	0,53	0,02	0,79	9,94E-05	42,45
Pituitária	ZNF638	0,39	0,11	0,93	1,71E-08	113,38
Pituitária	ZNF644	0,40	0,10	0,92	4,24E-08	108,27
Pituitária	ZNF711	0,43	0,08	0,73	5,94E-04	25,63
Pituitária	ZNF770	0,31	0,21	0,70	1,31E-03	21,83
Pituitária	ZNF800	0,15	0,54	0,66	2,91E-03	16,98
Pituitária	ZNHIT6	0,37	0,13	0,70	1,34E-03	22,35
Pituitária	ZRANB1	0,36	0,15	0,81	4,75E-05	43,01
Pituitária	ZSCAN25	0,45	0,06	0,71	8,77E-04	22,04

SG – significância gênica; FM – filiação ao módulo; K – conectividade intramodular; CAR – consumo alimentar residual

Tabela suplementar 6 - Genes contidos no módulo Skyblue3.

Tecido	Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
Hipotálamo	ABL2	0,46	0,0524	0,97	3,49E-11	72,42
Hipotálamo	ACTN2	0,58	0,0118	0,97	5,25E-11	73,46
Hipotálamo	ADCY3	0,47	0,0493	0,95	1,51E-09	63,79
Hipotálamo	ADCY5	0,52	0,0274	0,99	3,99E-14	86,40
Hipotálamo	ADGRB1	0,49	0,0402	0,86	3,89E-06	31,92
Hipotálamo	ADORA2A	0,52	0,0262	0,96	3,92E-10	74,55
Hipotálamo	ADRB1	0,56	0,0165	0,93	1,84E-08	58,29
Hipotálamo	AJM1	0,49	0,0401	0,90	4,27E-07	43,35
Hipotálamo	AKAP5	0,54	0,0207	0,96	1,33E-10	72,56
Hipotálamo	ANKRD63	0,52	0,0267	0,97	2,42E-11	79,92
Hipotálamo	ANO3	0,53	0,0243	0,98	7,39E-13	84,13
Hipotálamo	AP1S1	0,44	0,0665	0,88	1,95E-06	37,62
Hipotálamo	ARL4D	0,53	0,0224	0,98	2,18E-12	82,66
Hipotálamo	ARPP19	0,51	0,0308	0,99	2,46E-14	85,88
Hipotálamo	ARPP21	0,53	0,0225	0,98	2,47E-12	82,63
Hipotálamo	ASPHD2	0,47	0,0509	0,91	1,61E-07	48,58
Hipotálamo	AZIN2	0,46	0,0569	0,84	1,36E-05	26,83
Hipotálamo	BAIAP2L2	0,50	0,0339	0,96	3,96E-10	73,19
Hipotálamo	BCL11B	0,51	0,0325	0,94	7,29E-09	60,32
Hipotálamo	BCR	0,52	0,0258	0,96	1,18E-10	70,05
Hipotálamo	CACNB3	0,50	0,0331	0,94	5,62E-09	59,15
Hipotálamo	CALB1	0,51	0,0316	0,96	2,19E-10	75,62
Hipotálamo	CALCA	0,56	0,0147	0,97	2,20E-11	78,73
Hipotálamo	CAMKK2	0,48	0,0452	0,97	7,23E-12	75,48
Hipotálamo	CCDC126	0,59	0,0106	0,97	6,60E-11	70,94
Hipotálamo	CCDC88C	0,48	0,0415	0,93	1,62E-08	62,22
Hipotálamo	CDHR1	0,53	0,0252	0,96	1,82E-10	76,19
Hipotálamo	CDKL1	0,37	0,1270	0,88	1,44E-06	36,47
Hipotálamo	CENPO	0,57	0,0145	0,90	2,51E-07	44,94
Hipotálamo	CEP126	0,56	0,0156	0,95	9,63E-10	63,91
Pituitária	CHIC1	0,48	0,0430	0,91	1,53E-07	47,09
Hipotálamo	CHRM4	0,53	0,0248	0,98	1,27E-12	82,69
Hipotálamo	CHSY3	0,55	0,0173	0,96	2,92E-10	69,00
Hipotálamo	CNGB1	0,51	0,0304	0,98	1,50E-12	82,56
Hipotálamo	COCH	0,58	0,0111	0,97	7,39E-12	77,98
Hipotálamo	COL8A2	0,53	0,0228	0,96	1,59E-10	76,38
Hipotálamo	CPNE5	0,53	0,0249	0,98	3,79E-12	82,40
Hipotálamo	DACT2	0,52	0,0256	0,92	5,76E-08	53,23
Hipotálamo	DGAT2	0,49	0,0395	0,96	7,27E-10	66,42
Hipotálamo	DGKB	0,58	0,0112	0,98	2,35E-13	80,58
Hipotálamo	DLX6	0,46	0,0543	0,96	1,26E-10	72,32
Hipotálamo	DOC2B	0,55	0,0192	0,98	6,39E-12	75,97
Hipotálamo	DRD1	0,51	0,0324	0,97	3,07E-11	77,25
Hipotálamo	DRD3	0,51	0,0309	0,96	1,90E-10	74,75
Hipotálamo	DZIP1	0,55	0,0189	0,80	5,96E-05	21,04
Hipotálamo	EGR4	0,48	0,0450	0,91	1,35E-07	47,17
Pituitária	ENSBTAG00000001219	0,51	0,0304	0,94	3,63E-09	64,51
Hipotálamo	ENSBTAG000000006110	0,54	0,0194	0,98	1,86E-12	80,35
Hipotálamo	ENSBTAG000000019887	0,53	0,0251	0,90	5,10E-07	40,13
Hipotálamo	ENSBTAG000000020205	0,51	0,0305	0,93	2,49E-08	55,41
Hipotálamo	ENSBTAG000000021729	0,43	0,0713	0,95	3,33E-09	60,05
Hipotálamo	ENSBTAG000000038985	0,43	0,0722	0,91	1,69E-07	47,79
Hipotálamo	ENSBTAG000000045994	0,49	0,0384	0,96	4,01E-10	74,27
Hipotálamo	ENSBTAG000000046733	0,50	0,0329	0,97	5,07E-11	78,33
Hipotálamo	EPHB6	0,50	0,0327	0,98	6,90E-12	78,08
Hipotálamo	FAM189A1	0,50	0,0336	0,98	6,52E-12	75,23
Hipotálamo	FBXL16	0,50	0,0353	0,98	3,65E-13	79,30
Hipotálamo	FBXO15	0,53	0,0247	0,90	3,96E-07	40,79
Hipotálamo	GABRD	0,50	0,0349	0,95	1,66E-09	62,33
Hipotálamo	GALNT13	0,51	0,0288	0,93	2,32E-08	54,04
Hipotálamo	GAS2L1	0,48	0,0443	0,92	7,92E-08	47,67
Hipotálamo	GNAL	0,53	0,0233	0,98	2,41E-12	83,22
Hipotálamo	GNG7	0,51	0,0305	0,96	2,98E-10	74,69

Tabela suplementar 6 - Genes contidos no módulo Skyblue3 (continuação).

Tecido	Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
Hipotálamo	GP1BB	0,49	0,0400	0,80	6,30E-05	18,84
Hipotálamo	GPR21	0,47	0,0491	0,95	2,09E-09	61,95
Hipotálamo	GPR52	0,56	0,0166	0,96	4,33E-10	72,16
Hipotálamo	GPR6	0,50	0,0327	0,97	3,13E-11	78,78
Hipotálamo	GPR63	0,40	0,1022	0,89	6,07E-07	42,42
Hipotálamo	GPR88	0,52	0,0259	0,96	3,33E-10	74,88
Hipotálamo	GPRIN3	0,49	0,0382	0,97	1,72E-11	76,98
Hipotálamo	GUCD1	0,53	0,0240	0,81	4,29E-05	18,82
Hipotálamo	GUCY1A1	0,58	0,0119	0,96	4,40E-10	70,32
Hipotálamo	H2AFZ	0,52	0,0276	0,89	8,39E-07	41,34
Adrenal	HDDC2	0,40	0,0961	0,69	1,48E-03	64,15
Hipotálamo	HEY1	0,41	0,0925	0,93	2,20E-08	51,69
Hipotálamo	HIRA	0,44	0,0685	0,86	5,63E-06	28,65
Hipotálamo	HRH2	0,47	0,0517	0,94	6,71E-09	57,24
Hipotálamo	HTR5A	0,60	0,0085	0,96	1,04E-10	70,54
Hipotálamo	ISLR2	0,54	0,0215	0,99	3,48E-14	84,36
Hipotálamo	ITPKA	0,49	0,0412	0,96	3,26E-10	68,04
Hipotálamo	KCNAB1	0,46	0,0530	0,96	7,09E-10	64,63
Hipotálamo	KCNG1	0,51	0,0317	0,96	7,33E-10	70,03
Hipotálamo	KCNK2	0,49	0,0381	0,98	2,73E-13	81,37
Hipotálamo	KCNQ5	0,58	0,0109	0,98	8,84E-13	77,82
Hipotálamo	KCNT1	0,42	0,0832	0,92	7,74E-08	50,82
Hipotálamo	KCTD1	0,48	0,0414	0,93	2,30E-08	54,74
Hipotálamo	KIF17	0,48	0,0447	0,92	5,19E-08	50,91
Hipotálamo	KLHL2	0,47	0,0510	0,93	1,43E-08	55,94
Hipotálamo	LDHA	0,55	0,0173	0,97	8,10E-11	73,64
Hipotálamo	LINGO3	0,55	0,0191	0,93	1,97E-08	56,83
Hipotálamo	LPCAT1	0,48	0,0456	0,88	1,34E-06	35,63
Hipotálamo	LPL	0,48	0,0445	0,98	2,43E-12	80,33
Hipotálamo	LRRC56	0,50	0,0326	0,89	6,27E-07	38,51
Hipotálamo	LRRTM3	0,50	0,0330	0,91	1,58E-07	46,80
Hipotálamo	LZTS1	0,52	0,0257	0,98	6,77E-12	78,37
Hipotálamo	MAN1A1	0,58	0,0125	0,93	3,82E-08	54,30
Hipotálamo	MCHR1	0,50	0,0359	0,92	5,19E-08	51,23
Pituitária	MDH1B	0,42	0,0799	0,77	1,76E-04	14,43
Pituitária	MFHAS1	0,25	0,3249	0,88	1,61E-06	34,24
Hipotálamo	MPPE1	0,57	0,0133	0,92	4,10E-08	50,10
Hipotálamo	MPPED2	0,52	0,0254	0,90	5,23E-07	39,34
Hipotálamo	MPRIIP	0,40	0,0974	0,89	8,33E-07	40,82
Hipotálamo	NEURL1	0,55	0,0177	0,95	3,14E-09	61,64
Hipotálamo	NGEF	0,54	0,0203	0,99	3,73E-14	86,64
Hipotálamo	PDE10A	0,52	0,0256	0,97	2,99E-11	79,53
Hipotálamo	PDE1B	0,52	0,0282	0,97	1,82E-11	75,88
Hipotálamo	PDE7B	0,53	0,0248	0,96	1,12E-10	72,38
Hipotálamo	PDZD2	0,38	0,1247	0,90	3,86E-07	44,27
Hipotálamo	PHACTR1	0,53	0,0223	0,95	1,17E-09	68,51
Hipotálamo	PRKCB	0,48	0,0449	0,96	6,24E-10	65,18
Hipotálamo	PRKCZ	0,44	0,0682	0,90	3,70E-07	43,86
Hipotálamo	PRSS53	0,42	0,0837	0,84	1,27E-05	32,18
Hipotálamo	PTPN5	0,60	0,0084	0,95	8,01E-10	64,84
Hipotálamo	PTPRR	0,39	0,1109	0,85	6,58E-06	32,76
Hipotálamo	RAP1GAP	0,46	0,0522	0,95	1,54E-09	63,78
Hipotálamo	RARB	0,45	0,0595	0,93	1,32E-08	57,46
Hipotálamo	RASD2	0,52	0,0267	0,98	3,15E-13	84,12
Hipotálamo	RGS14	0,52	0,0259	0,97	4,82E-11	75,51
Hipotálamo	RGS9	0,51	0,0315	0,97	4,20E-11	72,72
Hipotálamo	RIC8B	0,52	0,0261	0,95	2,93E-09	60,96
Hipotálamo	RPRML	0,53	0,0246	0,98	5,01E-13	80,13
Hipotálamo	RPS6KA4	0,57	0,0129	0,94	1,18E-08	57,00
Hipotálamo	RRAGD	0,47	0,0486	0,83	1,91E-05	27,03
Hipotálamo	SH3PXD2B	0,56	0,0156	0,81	4,38E-05	19,14
Hipotálamo	SLC9A1	0,51	0,0288	0,89	7,56E-07	39,65
Hipotálamo	SMAD7	0,47	0,0492	0,96	5,58E-10	67,73

Tabela suplementar 6 - Genes contidos no módulo Skyblue3 (continuação).

Tecido	Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
Hipotálamo	SMPD3	0,47	0,0477	0,94	4,40E-09	57,60
Hipotálamo	SNAPC2	0,63	0,0054	0,80	6,15E-05	18,48
Hipotálamo	SOAT1	0,52	0,0277	0,93	2,43E-08	53,67
Hipotálamo	SYNDIG1	0,66	0,0032	0,95	2,16E-09	60,93
Hipotálamo	SYNDIG1L	0,55	0,0190	0,96	2,11E-10	71,99
Hipotálamo	SYNPR	0,49	0,0387	0,96	3,18E-10	68,45
Hipotálamo	TCF20	0,43	0,0773	0,88	1,64E-06	37,96
Hipotálamo	TLNRD1	0,26	0,2945	0,88	1,30E-06	38,61
Hipotálamo	TMEM158	0,50	0,0359	0,98	2,76E-13	78,96
Hipotálamo	TOMM20	0,51	0,0306	0,91	1,26E-07	50,27
Hipotálamo	TOMM70	0,49	0,0389	0,92	7,03E-08	51,94
Hipotálamo	TRERF1	0,50	0,0347	0,97	8,60E-11	71,35
Hipotálamo	TRPV6	0,47	0,0483	0,97	7,15E-11	73,46
Hipotálamo	TSPAN9	0,54	0,0201	0,96	2,73E-10	72,85
Hipotálamo	USH1G	0,52	0,0268	0,96	1,76E-10	76,38
Hipotálamo	USP48	0,50	0,0349	0,91	1,28E-07	47,23
Hipotálamo	WFS1	0,57	0,0133	0,98	1,25E-12	82,52
Hipotálamo	YPEL1	0,47	0,0505	0,93	2,22E-08	53,52
Hipotálamo	ZSWIM5	0,56	0,0155	0,90	3,00E-07	43,12

SG – significância gênica; FM – filiação ao módulo; K – conectividade intramodular; CA – conversão alimentar

Tabela suplementar 7 - Genes contidos no módulo Maroon.

Tecido	Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
Hipotálamo	ACTR3	0,46	0,05	0,87	3,40E-06	39,95
Hipotálamo	ACVR1C	0,53	0,02	0,95	1,73E-09	83,07
Hipotálamo	ADGRB2	0,42	0,08	0,97	2,03E-11	91,03
Hipotálamo	AGAP2	0,42	0,08	0,98	3,62E-13	101,54
Hipotálamo	AMPD2	0,36	0,14	0,92	6,20E-08	61,14
Pituitária	ANGEL1	0,27	0,28	0,75	3,01E-04	13,47
Hipotálamo	ANKRD11	0,34	0,17	0,91	2,22E-07	51,98
Hipotálamo	ANKRD33B	0,42	0,08	0,97	9,09E-11	91,15
Hipotálamo	API5	0,55	0,02	0,85	7,99E-06	31,91
Hipotálamo	ARHGEF3	0,36	0,14	0,91	1,22E-07	57,50
Hipotálamo	ARPC2	0,29	0,24	0,92	7,30E-08	62,87
Hipotálamo	ASH1L	0,40	0,10	0,89	8,16E-07	46,50
Hipotálamo	ASPHD1	0,64	0,00	0,91	2,14E-07	57,43
Hipotálamo	BAG5	0,51	0,03	0,95	2,58E-09	78,25
Hipotálamo	BAIAP2	0,49	0,04	0,97	9,96E-11	91,11
Hipotálamo	BCL11A	0,22	0,38	0,91	2,08E-07	59,78
Hipotálamo	C11orf95	0,39	0,11	0,98	1,23E-12	98,47
Hipotálamo	CACNA1E	0,33	0,18	0,97	4,66E-11	89,38
Hipotálamo	CACNB1	0,46	0,05	0,91	1,40E-07	60,31
Hipotálamo	CACNG3	0,41	0,09	0,99	4,61E-14	104,33
Hipotálamo	CALN1	0,52	0,03	0,95	1,90E-09	80,42
Hipotálamo	CAMK1D	0,40	0,10	0,99	1,44E-14	105,20
Hipotálamo	CAMK1G	0,43	0,08	0,99	9,01E-16	107,66
Hipotálamo	CAMK2B	0,39	0,11	0,93	3,03E-08	68,83
Hipotálamo	CAMKK1	0,19	0,44	0,89	9,68E-07	51,71
Hipotálamo	CAMSAP2	0,33	0,18	0,93	1,77E-08	68,68
Hipotálamo	CAP2	0,40	0,10	0,97	1,50E-11	94,30
Hipotálamo	CAPN15	0,24	0,34	0,83	1,80E-05	31,18
Hipotálamo	CARNMT1	0,46	0,05	0,92	8,94E-08	61,94
Hipotálamo	CCKBR	0,41	0,09	0,97	9,62E-11	91,22
Hipotálamo	CCNY	0,21	0,40	0,76	2,29E-04	16,79
Hipotálamo	CDH9	0,38	0,12	0,96	5,47E-10	84,02
Hipotálamo	CDK17	0,36	0,15	0,97	4,77E-11	88,66
Hipotálamo	CELF1	0,29	0,25	0,92	4,57E-08	61,26
Hipotálamo	CELF3	0,31	0,21	0,94	6,10E-09	73,54
Hipotálamo	CELF5	0,34	0,17	0,94	1,01E-08	72,04
Hipotálamo	CETN4	0,35	0,15	0,85	9,63E-06	35,50
Hipotálamo	CHRM1	0,45	0,06	0,96	5,66E-10	83,30
Hipotálamo	CIC	0,50	0,03	0,95	7,37E-10	82,68
Hipotálamo	CNIH3	0,51	0,03	0,93	2,24E-08	66,53
Hipotálamo	CNKSR2	0,37	0,13	0,98	3,84E-13	101,07
Hipotálamo	CNR1	0,48	0,04	0,94	7,55E-09	77,30
Hipotálamo	CORT	0,22	0,37	0,89	5,48E-07	56,39
Hipotálamo	CPLX2	0,46	0,05	0,97	1,89E-11	95,07
Hipotálamo	CRTC1	0,29	0,25	0,94	7,43E-09	74,97
Hipotálamo	CTXN1	0,46	0,05	0,95	7,59E-10	84,41
Hipotálamo	DDN	0,45	0,06	0,96	6,10E-10	86,80
Hipotálamo	DGKZ	0,31	0,21	0,95	1,29E-09	81,68
Hipotálamo	DLK2	0,44	0,07	0,88	1,36E-06	46,83
Hipotálamo	DMTN	0,45	0,06	0,88	1,88E-06	47,00
Hipotálamo	DOK6	0,32	0,20	0,95	1,05E-09	80,16
Hipotálamo	DPH2	0,28	0,26	0,81	5,44E-05	21,76
Hipotálamo	DPYSL4	0,34	0,16	0,97	1,39E-11	92,59
Hipotálamo	EGR3	0,42	0,08	0,90	4,73E-07	54,87
Hipotálamo	ELK1	0,43	0,07	0,99	2,51E-14	104,10
Hipotálamo	EMID1	0,47	0,05	0,94	8,11E-09	77,22
Hipotálamo	EMX2	0,21	0,40	0,87	3,37E-06	44,37
Hipotálamo	ENOX1	0,39	0,11	0,95	2,41E-09	74,70
Hipotálamo	ENSBTAG00000002950	0,51	0,03	0,91	2,09E-07	58,54
Hipotálamo	ENSBTAG00000003580	0,43	0,07	0,98	1,96E-12	99,89
Hipotálamo	ENSBTAG00000001113	0,37	0,13	0,96	2,70E-10	88,04
Hipotálamo	ENSBTAG000000027868	0,38	0,12	0,94	7,96E-09	72,39
Hipotálamo	ENSBTAG000000046336	0,41	0,09	0,97	9,25E-11	87,09

Tabela suplementar 7 - Genes contidos no módulo Maroon (continuação).

Tecido	Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
Hipotálamo	ENSBTAG000000046752	0,43	0,08	0,97	1,32E-11	95,13
Hipotálamo	ENSBTAG000000047547	0,33	0,18	0,80	6,19E-05	22,55
Hipotálamo	EPB41L1	0,40	0,10	0,86	4,09E-06	38,11
Hipotálamo	EXD2	0,29	0,24	0,96	2,44E-10	84,06
Hipotálamo	FAM163B	0,42	0,08	0,89	5,49E-07	51,41
Hipotálamo	FAM171A1	0,46	0,06	0,89	6,17E-07	52,21
Hipotálamo	FAM208B	0,36	0,14	0,90	3,68E-07	51,35
Hipotálamo	FAM212B	0,30	0,23	0,90	3,78E-07	57,69
Hipotálamo	FBXL18	0,31	0,20	0,96	3,72E-10	84,04
Hipotálamo	FBXO44	0,47	0,05	0,95	3,45E-09	76,91
Hipotálamo	FEM1A	0,47	0,05	0,87	2,63E-06	39,17
Hipotálamo	FGD1	0,32	0,20	0,94	4,45E-09	71,21
Hipotálamo	FGF13	0,47	0,05	0,97	1,13E-11	93,10
Hipotálamo	FHIT	0,41	0,09	0,87	2,72E-06	38,97
Hipotálamo	FILIP1	0,36	0,14	0,95	2,91E-09	79,49
Hipotálamo	FKBP1A	0,46	0,05	0,95	1,58E-09	82,99
Hipotálamo	FRRS1L	0,21	0,41	0,87	2,10E-06	47,09
Hipotálamo	GABRA2	0,33	0,19	0,91	1,08E-07	61,32
Hipotálamo	GALNT15	0,46	0,05	0,91	1,94E-07	61,31
Hipotálamo	GGA3	0,50	0,03	0,90	5,06E-07	48,68
Hipotálamo	GJB2	0,50	0,03	0,92	4,35E-08	65,77
Adrenal	GPR37	0,49	0,04	0,75	3,81E-04	49,81
Hipotálamo	GRIA2	0,27	0,29	0,95	2,25E-09	77,82
Hipotálamo	HAPLN1	0,48	0,05	0,96	7,15E-10	80,15
Hipotálamo	HDGFL2	0,42	0,08	0,86	4,93E-06	36,85
Hipotálamo	HECTD2	0,38	0,12	0,81	5,14E-05	23,24
Hipotálamo	HPCA	0,47	0,05	0,96	1,36E-10	90,05
Hipotálamo	HPCAL4	0,37	0,13	0,99	4,06E-14	103,23
Hipotálamo	ICAM5	0,33	0,18	0,95	1,03E-09	83,58
Hipotálamo	IQSEC2	0,27	0,28	0,92	6,59E-08	66,08
Hipotálamo	JPH4	0,46	0,06	0,97	9,44E-11	90,27
Hipotálamo	KCNH3	0,35	0,15	0,95	1,82E-09	81,46
Hipotálamo	KCNIP2	0,45	0,06	0,95	1,71E-09	82,62
Hipotálamo	KIAA1671	0,43	0,07	0,92	4,50E-08	64,19
Hipotálamo	LARGE1	0,33	0,18	0,95	3,11E-09	77,17
Hipotálamo	LATS1	0,24	0,34	0,67	2,14E-03	6,97
Hipotálamo	LHPP	0,58	0,01	0,89	1,06E-06	48,20
Hipotálamo	LIMD2	0,34	0,17	0,88	1,17E-06	44,60
Hipotálamo	LIN7C	0,50	0,04	0,91	1,69E-07	55,59
Hipotálamo	LMO7	0,40	0,10	0,96	1,29E-10	87,87
Hipotálamo	LRRC10B	0,36	0,14	0,94	5,67E-09	76,87
Hipotálamo	LRRC4C	0,52	0,03	0,83	1,85E-05	33,23
Hipotálamo	MAST3	0,31	0,21	0,89	8,15E-07	49,32
Hipotálamo	MINK1	0,34	0,16	0,94	8,43E-09	73,72
Hipotálamo	MKL2	0,34	0,16	0,98	2,84E-12	97,12
Hipotálamo	MMD	0,43	0,08	0,97	7,61E-12	94,43
Hipotálamo	MSH2	0,47	0,05	0,84	1,47E-05	29,18
Hipotálamo	MYH7B	0,43	0,07	0,90	2,61E-07	57,37
Hipotálamo	NCOR1	0,19	0,46	0,84	1,28E-05	31,44
Hipotálamo	NEDD4L	0,39	0,11	0,95	2,82E-09	77,00
Hipotálamo	NETO1	0,43	0,07	0,98	1,18E-12	100,30
Hipotálamo	NEURL2	0,36	0,14	0,88	1,18E-06	44,61
Hipotálamo	NPY	0,21	0,40	0,89	5,92E-07	52,84
Hipotálamo	NPY5R	0,45	0,06	0,96	1,26E-10	87,91
Hipotálamo	NR2E1	0,32	0,19	0,83	1,96E-05	28,69
Hipotálamo	NRF1	0,45	0,06	0,90	4,45E-07	51,87
Hipotálamo	NRGN	0,45	0,06	0,96	1,46E-10	91,04
Hipotálamo	NUDT10	0,41	0,09	0,91	2,21E-07	55,38
Hipotálamo	OAF	0,40	0,10	0,95	8,64E-10	80,75
Hipotálamo	ORMDL3	0,54	0,02	0,88	1,54E-06	44,98
Hipotálamo	PDE2A	0,33	0,18	0,97	9,72E-11	90,20
Hipotálamo	PDZD4	0,47	0,05	0,94	7,64E-09	72,74
Hipotálamo	PHLDB3	0,29	0,25	0,87	2,31E-06	43,10

Tabela suplementar 7 - Genes contidos no módulo Maroon (continuação).

Tecido	Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
Hipotálamo	PHYHIP	0,38	0,12	0,99	1,95E-15	106,24
Hipotálamo	PIK3R2	0,34	0,17	0,97	1,23E-11	94,52
Hipotálamo	PISD	0,28	0,26	0,90	2,50E-07	52,48
Hipotálamo	PKIA	0,41	0,09	0,94	3,97E-09	76,86
Hipotálamo	PLK2	0,41	0,09	0,92	4,15E-08	67,49
Hipotálamo	PLPPR1	0,32	0,19	0,95	1,97E-09	79,66
Hipotálamo	PLPPR4	0,32	0,20	0,96	1,10E-10	89,26
Hipotálamo	POU3F1	0,41	0,09	0,96	2,89E-10	87,76
Hipotálamo	POU6F1	0,35	0,16	0,95	8,33E-10	79,72
Hipotálamo	PPP1R16A	0,45	0,06	0,93	3,06E-08	65,29
Hipotálamo	PPP1R1A	0,39	0,11	0,88	1,16E-06	47,34
Hipotálamo	PPP1R9A	0,40	0,10	0,90	3,96E-07	54,23
Hipotálamo	PPP3CA	0,47	0,05	0,97	1,32E-11	96,45
Hipotálamo	PPP3R1	0,33	0,18	0,91	2,15E-07	59,45
Hipotálamo	PRR7	0,46	0,06	0,94	1,21E-08	72,69
Hipotálamo	PTPRE	0,42	0,08	0,95	8,15E-10	83,73
Hipotálamo	RAB11FIP4	0,31	0,21	0,83	1,71E-05	31,99
Hipotálamo	RAB15	0,46	0,05	0,99	9,89E-15	105,30
Hipotálamo	RAB40B	0,49	0,04	0,96	4,83E-10	85,23
Hipotálamo	RAPGEF4	0,23	0,36	0,91	1,09E-07	60,99
Hipotálamo	RASGEF1A	0,33	0,19	0,95	3,02E-09	77,95
Hipotálamo	RASGRF2	0,40	0,10	0,95	1,03E-09	81,26
Hipotálamo	RASGRP1	0,45	0,06	0,93	2,19E-08	71,46
Hipotálamo	REM2	0,43	0,07	0,98	3,70E-13	100,59
Hipotálamo	RFX3	0,27	0,29	0,85	8,14E-06	37,01
Hipotálamo	RGS4	0,47	0,05	0,91	1,52E-07	56,23
Hipotálamo	RIN1	0,34	0,16	0,94	1,29E-08	69,13
Hipotálamo	ROCK2	0,34	0,17	0,93	1,51E-08	68,88
Hipotálamo	RPP25	0,26	0,30	0,85	9,73E-06	32,79
Hipotálamo	RYR2	0,46	0,06	0,98	3,90E-12	96,93
Hipotálamo	SCGN	0,46	0,05	0,84	1,39E-05	33,22
Hipotálamo	SDCBP	0,48	0,04	0,92	4,33E-08	62,52
Hipotálamo	SGSM2	0,39	0,11	0,84	1,32E-05	34,72
Hipotálamo	SH3RF1	0,38	0,12	0,91	2,38E-07	54,62
Hipotálamo	SH3RF3	0,30	0,23	0,89	6,99E-07	52,72
Hipotálamo	SHISA7	0,34	0,17	0,98	3,14E-12	95,79
Hipotálamo	SIPA1L1	0,54	0,02	0,90	4,56E-07	56,28
Hipotálamo	SLC1A2	0,43	0,07	0,91	1,09E-07	60,11
Hipotálamo	SLC24A4	0,50	0,03	0,91	2,46E-07	58,30
Hipotálamo	SLC25A23	0,33	0,19	0,95	2,82E-09	79,31
Hipotálamo	SLC30A10	0,49	0,04	0,83	2,22E-05	28,27
Hipotálamo	SLC35F3	0,36	0,14	0,97	5,59E-11	89,05
Hipotálamo	SLCO1C1	0,40	0,10	0,96	5,97E-10	85,56
Hipotálamo	SLITRK4	0,41	0,09	0,97	2,15E-11	90,56
Hipotálamo	SNN	0,36	0,14	0,95	2,65E-09	78,22
Hipotálamo	SOWAHA	0,45	0,06	0,96	2,42E-10	89,51
Hipotálamo	SPEG	0,28	0,25	0,89	7,96E-07	50,67
Hipotálamo	PTB	0,47	0,05	0,98	2,46E-12	94,97
Hipotálamo	SPTBN2	0,43	0,07	0,98	1,01E-12	99,39
Hipotálamo	SRF	0,37	0,13	0,91	1,40E-07	58,49
Hipotálamo	SSBP3	0,57	0,01	0,82	2,52E-05	27,51
Hipotálamo	SSLP1	0,30	0,23	0,90	4,91E-07	53,55
Hipotálamo	ST6GAL2	0,50	0,03	0,90	2,50E-07	58,38
Hipotálamo	ST6GALNAC6	0,42	0,08	0,87	2,33E-06	45,16
Hipotálamo	ST8SIA3	0,44	0,07	0,89	6,04E-07	52,76
Hipotálamo	STXBP5L	0,37	0,14	0,99	6,60E-14	103,17
Hipotálamo	SYNGAP1	0,22	0,38	0,91	1,86E-07	60,98
Hipotálamo	SYNPO	0,42	0,08	0,94	4,72E-09	75,64
Hipotálamo	SYT16	0,32	0,19	0,96	1,13E-10	87,63
Hipotálamo	TBC1D14	0,40	0,10	0,94	4,17E-09	73,55
Hipotálamo	TEF	0,49	0,04	0,92	5,30E-08	66,60
Hipotálamo	TIGD5	0,32	0,20	0,91	2,28E-07	54,87
Hipotálamo	TYRP1	0,40	0,10	0,96	3,23E-10	88,00

Tabela suplementar 7 - Genes contidos no módulo Maroon (continuação).

Tecido	Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
Hipotálamo	UBALD1	0,36	0,14	0,89	7,49E-07	47,61
Hipotálamo	UBE2D1	0,49	0,04	0,87	2,37E-06	41,95
Hipotálamo	UBL7	0,37	0,13	0,83	2,32E-05	27,85
Hipotálamo	UBXN2B	0,31	0,21	0,96	6,16E-10	83,24
Hipotálamo	USP21	0,21	0,41	0,87	3,50E-06	41,55
Hipotálamo	VXN	0,31	0,21	0,88	1,88E-06	48,07
Hipotálamo	WASF1	0,34	0,17	0,94	5,05E-09	75,42
Hipotálamo	WDR44	0,29	0,24	0,84	1,21E-05	32,09
Hipotálamo	WDR92	0,36	0,14	0,96	5,26E-10	82,36
Hipotálamo	WSCD2	0,39	0,11	0,95	1,83E-09	80,62
Hipotálamo	ZDHHC23	0,44	0,07	0,91	1,48E-07	58,98
Hipotálamo	ZNF239	0,48	0,04	0,98	6,32E-13	99,20
Hipotálamo	ZNF398	0,47	0,05	0,88	1,96E-06	41,62
Hipotálamo	ZNF436	0,43	0,07	0,87	2,35E-06	42,33
Hipotálamo	ZNF628	0,31	0,21	0,82	3,04E-05	26,91
Hipotálamo	ZNF653	0,33	0,18	0,92	6,34E-08	62,86

Tabela suplementar 8 - Genes contidos no módulo Tan do hipotálamo.

Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
AATF	-0,33	0,17	-0,63	4,99E-03	5,87
ABL2	0,46	0,05	0,95	1,56E-09	85,08
ACTN1	0,37	0,13	0,86	3,62E-06	44,34
ACTN2	0,58	0,01	0,98	2,16E-12	97,96
ADCY3	0,47	0,05	0,93	3,17E-08	74,18
ADCY5	0,52	0,03	0,99	3,04E-15	106,98
ADORA2A	0,52	0,03	0,98	2,37E-12	98,27
ADRB1	0,56	0,02	0,95	1,41E-09	82,58
AKAP5	0,54	0,02	0,97	6,90E-11	94,39
ANGEL2	0,48	0,04	0,81	4,32E-05	30,87
ANGPTL6	0,51	0,03	0,77	1,83E-04	21,11
ANKRD34B	0,59	0,01	0,86	3,64E-06	44,01
ANKRD63	0,52	0,03	0,99	6,20E-14	103,36
ANO3	0,53	0,02	0,99	2,91E-15	107,39
APOA2	0,21	0,41	0,72	7,40E-04	15,64
ARHGAP10	0,55	0,02	0,94	7,08E-09	75,82
ARHGAP25	0,51	0,03	0,95	1,66E-09	80,52
ARHGAP6	0,39	0,11	0,80	6,86E-05	26,93
ARL4D	0,53	0,02	0,99	1,65E-15	106,60
ARPP19	0,51	0,03	0,99	5,14E-14	104,50
ARPP21	0,53	0,02	0,99	3,91E-14	104,56
ASPHD2	0,47	0,05	0,87	2,89E-06	54,34
B3GNT2	0,60	0,01	0,54	2,15E-02	2,61
BAIAP2L2	0,50	0,03	0,98	3,41E-12	97,41
BCL11B	0,51	0,03	0,94	8,32E-09	80,36
BCR	0,52	0,03	0,95	1,87E-09	86,99
C16H1orf115	0,47	0,05	0,83	2,47E-05	31,32
C23H6orf47	0,01	0,97	-0,50	3,43E-02	2,02
C2CD3	0,37	0,13	0,81	4,30E-05	26,91
C2H2orf76	0,51	0,03	0,49	3,87E-02	1,92
CACNA1H	0,53	0,02	0,80	6,56E-05	29,67
CACNB3	0,50	0,03	0,92	9,10E-08	71,51
CALB1	0,51	0,03	0,98	5,89E-13	99,71
CALCA	0,56	0,01	0,99	4,98E-14	103,22
CAMKK2	0,48	0,05	0,95	1,98E-09	86,49
CAP1	0,48	0,04	0,85	7,20E-06	41,06
CARHSP1	0,58	0,01	0,91	2,24E-07	59,05
CCDC126	0,59	0,01	0,95	2,41E-09	83,45
CCDC88C	0,48	0,04	0,96	6,86E-10	84,76
CCM2	0,41	0,09	0,86	5,00E-06	46,05
CCND2	0,50	0,03	0,69	1,47E-03	11,84
CD163	0,57	0,01	0,96	2,95E-10	85,61
CD3EAP	0,30	0,23	0,61	7,81E-03	4,59
CDHR1	0,53	0,03	0,98	7,53E-13	100,02
CENPO	0,57	0,01	0,88	1,78E-06	53,47
CEP126	0,56	0,02	0,92	6,07E-08	73,21
CHRM4	0,53	0,02	0,99	6,37E-16	106,99
CHSY3	0,55	0,02	0,95	3,10E-09	82,75
CNGB1	0,51	0,03	0,99	1,43E-16	107,34
CNOT11	-0,41	0,09	-0,53	2,48E-02	1,74
COCH	0,58	0,01	0,99	8,99E-14	101,67
COL15A1	-0,09	0,73	0,37	1,30E-01	0,53
COL8A2	0,53	0,02	0,98	4,08E-13	100,71
CORO7	0,24	0,34	0,54	1,98E-02	2,54
CPNE5	0,53	0,02	0,99	4,19E-16	106,84
CST3	0,44	0,06	0,43	7,63E-02	0,79
CTDSPL	0,39	0,11	0,85	6,56E-06	42,03
CYB561	0,52	0,03	0,92	4,46E-08	68,19
DACT2	0,52	0,03	0,93	3,45E-08	73,81
DAP	0,45	0,06	0,71	1,04E-03	15,25
DBH	0,25	0,32	0,77	2,12E-04	20,26
DDX19B	0,26	0,31	0,54	2,00E-02	2,76
DGAT2	0,49	0,04	0,95	8,57E-10	85,56

Tabela suplementar 8 - Genes contidos no módulo Tan do hipotálamo (continuação).

Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
DGKB	0,58	0,01	0,99	1,11E-13	103,06
DKK2	0,08	0,76	0,66	2,66E-03	8,89
DLX6	0,46	0,05	0,97	4,22E-11	91,52
DNAJC17	-0,46	0,06	-0,47	5,12E-02	0,84
DOC2B	0,55	0,02	0,97	8,11E-11	93,19
DRD1	0,51	0,03	0,97	1,93E-11	95,67
DRD2	0,49	0,04	0,83	2,51E-05	34,10
DRD3	0,51	0,03	0,97	8,24E-12	96,45
DUSP14	0,60	0,01	0,60	8,41E-03	5,87
DZIP1	0,55	0,02	0,80	6,55E-05	31,06
EGR4	0,48	0,04	0,91	1,22E-07	65,91
EIF3B	0,67	0,00	0,76	2,74E-04	18,09
ELAC1	-0,05	0,85	-0,59	9,84E-03	5,23
ELL	0,48	0,05	0,58	1,19E-02	5,21
EMID1	0,47	0,05	0,89	6,99E-07	60,76
ENSBTAG00000006110	0,54	0,02	0,98	1,18E-12	102,14
ENSBTAG00000019887	0,53	0,03	0,90	4,80E-07	56,47
ENSBTAG00000020205	0,51	0,03	0,95	3,11E-09	77,72
ENSBTAG00000021729	0,43	0,07	0,91	1,14E-07	68,67
ENSBTAG00000023806	0,56	0,02	0,51	3,21E-02	1,95
ENSBTAG00000027787	-0,31	0,22	-0,33	1,78E-01	0,17
ENSBTAG00000037582	0,29	0,25	0,65	3,84E-03	7,28
ENSBTAG00000038985	0,43	0,07	0,88	1,24E-06	56,08
ENSBTAG00000039384	0,58	0,01	0,82	2,83E-05	33,99
ENSBTAG00000043985	0,53	0,03	0,92	8,35E-08	62,86
ENSBTAG00000045994	0,49	0,04	0,98	3,00E-12	97,80
ENSBTAG00000046733	0,50	0,03	0,98	4,60E-13	100,93
ENSBTAG00000047342	0,66	0,00	0,63	4,80E-03	6,11
ENSBTAG00000047805	0,43	0,07	0,83	2,14E-05	33,56
EPHB6	0,50	0,03	0,97	8,73E-11	93,14
ERCC2	0,00	1,00	0,50	3,35E-02	2,21
FAM171A1	0,46	0,06	0,85	8,83E-06	44,52
FAM181A	0,54	0,02	0,74	4,98E-04	16,05
FAM189A1	0,50	0,03	0,96	4,02E-10	91,30
FAM229A	0,26	0,29	0,64	4,10E-03	8,39
FBXL16	0,50	0,04	0,96	6,33E-10	90,97
FBXO15	0,53	0,02	0,87	2,04E-06	51,44
FKBP1A	0,46	0,05	0,89	5,55E-07	62,26
FZD3	0,48	0,04	0,74	4,54E-04	16,05
GABRD	0,50	0,03	0,92	9,96E-08	70,88
GALNT13	0,51	0,03	0,92	9,96E-08	67,97
GAS2L1	0,48	0,04	0,87	2,90E-06	53,90
GAS7	0,37	0,13	0,87	2,01E-06	47,83
GLRA4	0,25	0,31	0,82	2,88E-05	32,05
GNAL	0,53	0,02	0,99	5,98E-16	107,45
GNG7	0,51	0,03	0,98	4,67E-12	98,02
GPR21	0,47	0,05	0,93	3,17E-08	74,05
GPR52	0,56	0,02	0,98	1,96E-12	97,28
GPR6	0,50	0,03	0,98	3,20E-13	101,20
GPR88	0,52	0,03	0,98	2,24E-12	98,42
GPRIN3	0,49	0,04	0,98	3,32E-13	99,77
GRM3	0,23	0,37	0,58	1,18E-02	5,61
GUCY1A1	0,58	0,01	0,97	3,46E-11	92,08
GULP1	0,45	0,06	0,84	1,40E-05	36,53
HERC6	0,45	0,06	0,91	1,53E-07	60,92
HEY1	0,41	0,09	0,91	1,15E-07	64,87
HPDL	0,70	0,00	0,66	3,01E-03	7,90
HRH2	0,47	0,05	0,91	1,82E-07	67,90
HTR2A	0,58	0,01	0,97	9,38E-11	88,28
HTR5A	0,60	0,01	0,96	1,79E-10	89,11
IGFBP4	0,33	0,18	0,81	5,39E-05	28,10
IGFBP6	0,42	0,08	0,67	2,27E-03	11,97
IPCEF1	0,58	0,01	0,86	4,97E-06	41,86

Tabela suplementar 8 - Genes contidos no módulo Tan do hipotálamo (continuação).

Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
ISLR2	0,54	0,02	0,99	3,82E-15	106,70
ITM2B	0,12	0,64	-0,49	3,98E-02	2,50
ITPKA	0,49	0,04	0,95	2,29E-09	85,74
KCNAB1	0,46	0,05	0,93	3,79E-08	76,23
KCNG1	0,51	0,03	0,97	3,48E-11	91,92
KCNK2	0,49	0,04	0,98	9,43E-13	99,99
KCNQ5	0,58	0,01	0,97	9,50E-12	96,76
KCTD1	0,48	0,04	0,88	1,62E-06	58,47
KIF17	0,48	0,04	0,90	5,06E-07	60,62
KLHL2	0,47	0,05	0,93	2,45E-08	73,72
LCLAT1	0,54	0,02	0,57	1,43E-02	3,82
LDHA	0,55	0,02	0,97	9,48E-12	95,50
LINGO3	0,55	0,02	0,93	1,43E-08	77,51
LIPT1	-0,32	0,19	-0,49	3,77E-02	1,35
LIX1L	0,20	0,42	-0,41	9,13E-02	0,73
LPL	0,48	0,04	0,97	1,60E-11	97,24
LRR56	0,50	0,03	0,88	1,97E-06	50,86
LRR75A	0,58	0,01	0,61	6,64E-03	7,49
LRRM3	0,50	0,03	0,89	8,86E-07	56,16
LZTS1	0,52	0,03	0,98	3,10E-12	100,22
MAN1A1	0,58	0,01	0,94	7,87E-09	77,02
MAPK4	0,67	0,00	0,88	1,70E-06	51,93
MBD2	0,37	0,13	0,73	6,19E-04	15,33
MBNL2	0,30	0,22	0,56	1,47E-02	4,45
MCHR1	0,50	0,04	0,89	6,81E-07	61,21
MEIS2	0,46	0,06	0,91	2,07E-07	62,38
MFS8	0,04	0,87	-0,53	2,26E-02	2,00
MGME1	0,06	0,81	-0,58	1,10E-02	5,27
MN1	0,65	0,00	0,97	9,18E-12	94,91
MPPE1	0,57	0,01	0,90	2,74E-07	62,52
MPPED2	0,52	0,03	0,88	1,37E-06	51,66
MPRI1	0,40	0,10	0,90	4,20E-07	60,05
MSRA	-0,18	0,48	-0,56	1,67E-02	3,19
NAA80	0,60	0,01	0,64	4,62E-03	6,68
NADK	0,46	0,06	0,91	2,40E-07	57,85
NCKAP1L	0,40	0,10	0,81	4,73E-05	28,94
NEURL1	0,55	0,02	0,95	1,53E-09	81,65
NGEF	0,54	0,02	1,00	5,59E-19	110,42
NGFR	0,32	0,20	0,62	5,58E-03	8,90
NMRK2	0,59	0,01	0,86	3,62E-06	43,51
NPB	0,42	0,08	0,91	2,15E-07	58,32
OPRK1	0,32	0,19	0,79	1,10E-04	25,03
PBX3	0,51	0,03	0,88	1,28E-06	48,90
PCP4L1	0,56	0,02	0,86	5,64E-06	42,46
PDE10A	0,52	0,03	0,98	1,35E-13	102,71
PDE1B	0,52	0,03	0,96	6,04E-10	89,04
PDE1C	0,55	0,02	0,97	1,66E-11	92,91
PDE7B	0,53	0,02	0,98	4,56E-12	95,77
PEAK1	0,42	0,09	0,75	3,12E-04	18,11
PENK	0,48	0,04	0,95	1,80E-09	78,79
PHACTR1	0,53	0,02	0,97	5,09E-11	92,45
PKIG	0,49	0,04	0,87	2,39E-06	48,40
PLAGL1	0,14	0,57	0,70	1,21E-03	11,31
PLCL2	0,58	0,01	0,88	1,20E-06	52,44
PLXND1	0,55	0,02	0,94	1,16E-08	76,80
PMEPA1	0,56	0,02	0,94	8,52E-09	72,09
PPP1R16B	0,33	0,18	0,76	2,53E-04	23,63
PPP1R1B	0,55	0,02	0,97	1,91E-11	94,39
PPP2R2A	0,40	0,10	0,80	7,10E-05	27,31
PRKCB	0,48	0,04	0,92	6,90E-08	73,40
PRKCQ	0,49	0,04	0,76	2,80E-04	19,07
PRSS53	0,42	0,08	0,87	2,26E-06	49,48
PTPN5	0,60	0,01	0,96	2,78E-10	86,61

Tabela suplementar 8 - Genes contidos no módulo Tan do hipotálamo (continuação).

Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
PXK	-0,13	0,61	-0,50	3,65E-02	2,03
RAP1GAP	0,46	0,05	0,92	4,39E-08	73,16
RARB	0,45	0,06	0,91	2,31E-07	65,53
RASD2	0,52	0,03	0,98	4,09E-13	102,94
RASGRP2	0,45	0,06	0,60	8,50E-03	5,33
RASSF1	0,07	0,77	0,50	3,48E-02	1,91
RF00580	0,56	0,02	0,76	2,26E-04	19,18
RGS14	0,52	0,03	0,97	7,82E-12	98,42
RGS9	0,51	0,03	0,96	5,14E-10	88,14
RHBDD3	-0,22	0,39	-0,60	8,00E-03	5,65
RIC8B	0,52	0,03	0,94	7,31E-09	76,63
RILP	-0,08	0,74	-0,57	1,38E-02	3,71
RINL	0,21	0,39	0,77	2,06E-04	22,22
RNF144A	0,16	0,54	0,66	3,01E-03	9,11
RPRML	0,53	0,02	0,98	2,12E-12	99,22
RPS6KA4	0,57	0,01	0,92	4,21E-08	70,20
RPS6KA5	0,54	0,02	0,92	9,04E-08	63,93
RXRG	0,35	0,16	0,76	2,48E-04	21,55
SERPINB1	0,37	0,13	0,71	1,04E-03	15,64
SERTAD4	0,38	0,12	0,71	1,03E-03	15,31
SHMT2	-0,09	0,71	-0,43	7,27E-02	0,62
SLC22A18	0,60	0,01	0,91	1,58E-07	61,13
SLC35E4	0,34	0,16	0,76	2,91E-04	20,83
SMAD3	0,54	0,02	0,91	2,27E-07	62,10
SMAD7	0,47	0,05	0,97	8,25E-11	89,18
SMPD3	0,47	0,05	0,91	1,81E-07	67,73
SMURF2	0,44	0,07	0,72	7,78E-04	15,10
SNX15	-0,30	0,22	-0,49	3,70E-02	1,93
SOAT1	0,52	0,03	0,92	9,88E-08	66,65
SORCS1	0,38	0,12	0,86	3,71E-06	43,78
SPRED1	0,44	0,06	0,75	3,58E-04	18,17
SYNDIG1	0,66	0,00	0,95	2,64E-09	80,49
SYNDIG1L	0,55	0,02	0,97	6,01E-11	92,02
SYNPR	0,49	0,04	0,95	1,35E-09	86,25
SYT6	0,39	0,11	0,74	4,33E-04	18,27
TAC1	0,48	0,05	0,85	7,03E-06	39,90
TBL1X	0,46	0,05	0,76	2,44E-04	20,45
TIMP4	-0,03	0,92	-0,59	1,00E-02	3,76
TLE4	0,47	0,05	0,87	2,32E-06	45,49
TLNRD1	0,26	0,29	0,90	5,31E-07	56,37
TMEM158	0,50	0,04	0,97	7,91E-11	93,54
TMEM200B	0,25	0,32	0,71	9,45E-04	13,99
TOMM20	0,51	0,03	0,87	3,55E-06	53,42
TOMM70	0,49	0,04	0,88	1,91E-06	55,65
TRERF1	0,50	0,03	0,97	9,00E-11	91,80
TRIM35	-0,56	0,02	-0,50	3,36E-02	1,50
TRIM52	0,27	0,27	0,58	1,12E-02	4,12
TRPV6	0,47	0,05	0,95	8,93E-10	87,14
TSPAN9	0,54	0,02	0,97	2,04E-11	94,48
TSSK3	0,52	0,03	0,78	1,32E-04	24,58
UFD1	0,56	0,01	0,97	4,64E-11	88,11
USH1G	0,52	0,03	0,98	4,64E-13	100,52
USP48	0,50	0,03	0,90	4,32E-07	59,33
UTRN	0,45	0,06	0,55	1,90E-02	3,16
VTI1B	0,43	0,07	0,71	1,07E-03	12,59
WFS1	0,57	0,01	0,99	9,26E-16	106,58
YPEL1	0,47	0,05	0,90	2,95E-07	62,40
ZBTB1	0,65	0,00	0,51	3,25E-02	2,09
ZBTB14	0,17	0,50	0,61	7,51E-03	5,01
ZNF467	0,55	0,02	0,91	1,41E-07	61,59
ZNF526	0,53	0,02	0,89	7,01E-07	52,60
ZNF710	0,39	0,11	0,56	1,53E-02	3,20
ZNRF2	-0,25	0,32	-0,44	6,64E-02	0,65
ZSWIM5	0,56	0,02	0,88	1,29E-06	55,00

Tabela suplementar 9 - Genes contidos no módulo Pink do hipotálamo.

Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
ABHD17C	0,64	4,25E-03	0,44	6,83E-02	58,82
ACADVL	0,08	0,75	0,63	4,66E-03	2,59
ACAT2	-1,03E-04	1,00	-0,40	9,72E-02	3,44
ACSS1	0,61	0,01	0,79	9,54E-05	14,58
ACTR3	0,46	0,05	0,99	9,11E-14	50,47
ACVR1C	0,53	0,02	0,84	1,29E-05	98,16
ADGRB2	0,42	0,08	0,98	5,07E-12	86,82
ADGRE5	-0,32	0,19	0,84	1,18E-05	10,63
AFAP1	0,16	0,54	0,59	1,01E-02	12,10
AGAP2	0,42	0,08	0,98	5,88E-12	105,13
AJM1	0,49	0,04	0,92	7,39E-08	63,87
AKAP1	0,50	0,04	0,96	2,60E-10	4,60
AMZ1	0,39	0,11	0,82	3,28E-05	28,21
ANAPC11	-0,21	0,41	0,77	2,15E-04	4,17
ANKH	0,27	0,28	0,75	3,51E-04	1,53
ANKRD11	0,34	0,17	0,94	5,75E-09	61,18
ANKRD33B	0,42	0,08	0,80	7,41E-05	99,66
APH1A	-0,31	0,20	-0,58	1,17E-02	18,35
API5	0,55	0,02	0,79	9,08E-05	38,24
ARHGAP33	0,25	0,31	-0,52	2,63E-02	30,46
ARHGEF3	0,36	0,14	0,95	2,14E-09	61,47
ASPHD1	0,64	4,34E-03	0,89	5,68E-07	71,76
BACE2	-0,44	0,06	0,92	6,27E-08	8,09
BAG5	0,51	0,03	0,94	1,16E-08	87,61
BAHCC1	0,18	0,46	-0,61	7,26E-03	29,36
BAIAP2	0,49	0,04	0,81	4,23E-05	104,70
BCAR3	-0,14	0,59	0,59	9,56E-03	1,47
BMP1	0,48	0,04	0,75	3,36E-04	6,09
BPTF	0,24	0,34	0,53	2,35E-02	7,71
BRAT1	-0,36	0,15	-0,54	2,00E-02	8,36
BRF1	0,20	0,42	-0,52	2,85E-02	3,66
BZW2	0,16	0,53	-0,66	3,01E-03	5,66
C10H15orf48	-0,11	0,66	0,55	1,69E-02	1,26
C15H11orf42	0,14	0,59	-0,47	4,93E-02	27,53
C29H11orf95	0,39	0,11	0,87	2,79E-06	104,87
C6H4orf19	0,55	0,02	0,56	1,48E-02	61,52
C8G	-0,28	0,26	0,89	9,67E-07	2,63
CA11	0,50	0,04	0,76	2,78E-04	70,78
CABIN1	0,28	0,27	0,37	1,35E-01	7,28
CACNA1E	0,33	0,18	0,80	7,29E-05	84,53
CACNB1	0,46	0,05	0,95	3,01E-09	66,16
CACNG3	0,41	0,09	0,90	3,94E-07	106,25
CALN1	0,52	0,03	0,78	1,54E-04	96,79
CAMK1D	0,40	0,10	0,94	1,15E-08	108,13
CAMK1G	0,43	0,08	0,98	5,99E-13	110,28
CAMK2B	0,39	0,11	0,97	9,79E-12	74,59
CAMSAP2	0,33	0,18	0,84	1,11E-05	68,41
CAP2	0,40	0,10	0,97	1,49E-11	98,55
CARNMT1	0,46	0,05	0,98	1,16E-12	78,21
CAVIN4	0,14	0,57	-0,41	8,81E-02	16,45
CCDC28B	-0,26	0,31	0,82	2,69E-05	2,21
CCDC84	-0,22	0,39	0,75	3,88E-04	1,93
CCDC97	0,28	0,25	-0,58	1,24E-02	23,84
CCKBR	0,41	0,09	0,62	5,81E-03	102,39
CCNA1	0,59	0,01	0,56	1,60E-02	34,40
CCNY	0,21	0,40	-0,54	1,99E-02	26,22
CCS	-0,38	0,11	0,89	7,53E-07	15,58
CCSAP	0,05	0,84	-0,51	3,06E-02	9,64
CDC40	0,52	0,03	0,54	2,18E-02	50,13
CDC42SE2	0,35	0,16	-0,54	2,18E-02	27,03
CDH9	0,38	0,12	0,88	1,96E-06	93,71
CDK17	0,36	0,15	-0,63	4,81E-03	89,39
CDK18	-0,43	0,08	0,98	1,86E-13	8,91

Tabela suplementar 9 - Genes contidos no módulo Pink do hipotálamo (continuação).

Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
CELF1	0,29	0,25	0,61	7,14E-03	70,50
CELF3	0,31	0,21	0,84	1,03E-05	70,35
CELF5	0,34	0,17	0,91	1,98E-07	74,26
CEP85	0,25	0,32	0,68	2,03E-03	8,42
CEP85L	0,57	0,01	0,77	1,71E-04	6,79
CETN4	0,35	0,15	0,95	2,31E-09	46,05
CHD2	0,13	0,60	0,80	7,18E-05	10,89
CHI3L1	0,53	0,02	0,97	1,27E-11	3,26
CHRM1	0,45	0,06	0,85	8,65E-06	91,96
CHTF8	0,50	0,04	0,57	1,36E-02	23,43
CIC	0,50	0,03	0,94	9,53E-09	93,73
CNIH3	0,51	0,03	0,74	4,12E-04	80,03
CNKSR2	0,37	0,13	0,96	1,13E-10	98,53
CNOT6	0,27	0,27	0,89	9,50E-07	5,85
CNR1	0,48	0,04	0,87	2,41E-06	93,74
COL4A2	-0,23	0,37	-0,73	5,89E-04	1,25
CPLX2	0,46	0,05	0,63	5,13E-03	103,00
CRISPLD1	0,04	0,86	-0,50	3,37E-02	4,07
CRYL1	0,42	0,08	0,93	1,40E-08	32,74
CSRP2	-0,11	0,67	-0,45	5,87E-02	16,94
CTXN1	0,46	0,05	0,98	4,57E-13	98,28
CUL9	0,13	0,61	-0,56	1,48E-02	2,60
CYGB	0,52	0,03	0,88	1,39E-06	30,54
DBN1	0,41	0,09	0,96	1,06E-10	10,25
DDN	0,45	0,06	0,92	6,19E-08	99,27
DDR1	0,08	0,76	-0,47	4,88E-02	6,89
DENND4B	0,37	0,13	0,79	9,19E-05	9,29
DESI2	0,36	0,14	0,88	1,64E-06	3,18
DGKA	-0,05	0,85	-0,59	1,07E-02	4,26
DGKD	0,27	0,27	0,61	6,96E-03	55,77
DGUOK	-0,31	0,21	0,90	3,28E-07	5,13
DHCR7	-0,08	0,77	-0,60	8,66E-03	9,76
DHRS12	-0,09	0,73	-0,41	8,81E-02	2,97
DHX34	0,22	0,39	0,47	5,10E-02	11,13
DLK2	0,44	0,07	0,75	3,31E-04	60,35
DMTN	0,45	0,06	0,99	9,33E-14	54,80
DOK4	0,54	0,02	0,88	1,60E-06	38,53
DPH2	0,28	0,26	-0,63	4,83E-03	28,07
DPYSL4	0,34	0,16	0,93	3,61E-08	88,74
DSEL	0,11	0,66	-0,78	1,51E-04	4,12
DTNB	0,47	0,05	0,68	1,73E-03	48,04
EFHD2	-0,54	0,02	0,95	2,91E-09	13,15
EFNB2	0,23	0,37	-0,44	6,99E-02	15,18
EGR3	0,42	0,08	0,87	2,36E-06	71,43
ELK1	0,43	0,07	0,98	4,70E-13	108,68
EMP2	0,03	0,90	-0,43	7,65E-02	6,33
ENOX1	0,39	0,11	-0,57	1,30E-02	85,07
ENSBTAG00000002950	0,51	0,03	0,84	1,02E-05	73,59
ENSBTAG00000003580	0,43	0,07	0,97	3,13E-11	107,62
ENSBTAG000000011113	0,37	0,13	0,41	9,18E-02	89,69
ENSBTAG000000011984	0,37	0,13	0,92	5,88E-08	6,78
ENSBTAG000000017645	-0,36	0,15	0,82	3,52E-05	4,08
ENSBTAG000000021011	0,55	0,02	0,74	4,71E-04	40,76
ENSBTAG000000027868	0,38	0,12	0,97	7,10E-11	80,92
ENSBTAG000000032450	0,04	0,87	0,43	7,22E-02	8,61
ENSBTAG000000033749	-0,04	0,87	-0,64	4,59E-03	3,05
ENSBTAG000000045685	0,57	0,01	0,90	3,78E-07	2,71
ENSBTAG000000045689	0,10	0,69	-0,65	3,63E-03	4,57
ENSBTAG000000045881	0,18	0,48	-0,54	2,19E-02	12,07
ENSBTAG000000046336	0,41	0,09	0,98	1,08E-12	85,96
ENSBTAG000000046752	0,43	0,08	0,98	2,92E-13	104,20
ENSBTAG000000046795	0,22	0,38	-0,44	6,88E-02	16,79
ENSBTAG000000047265	0,07	0,80	-0,43	7,64E-02	14,32

Tabela suplementar 9 - Genes contidos no módulo Pink do hipotálamo (continuação).

Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
ENSBTAG00000047776	-0,14	0,59	-0,46	5,36E-02	2,76
EOGT	0,34	0,17	0,92	7,84E-08	15,30
EPB41L1	0,40	0,10	0,98	3,28E-13	44,61
EPS8	0,13	0,60	0,46	5,21E-02	5,98
ERCC6	0,25	0,31	0,80	5,87E-05	10,58
EVC	0,42	0,08	0,93	1,40E-08	30,92
FAHD2A	-0,11	0,67	-0,55	1,83E-02	3,13
FAM117A	0,49	0,04	0,86	5,49E-06	45,46
FAM208B	0,36	0,14	0,97	6,06E-11	56,91
FBXL18	0,31	0,20	-0,74	4,70E-04	81,89
FBXO44	0,47	0,05	0,77	2,17E-04	91,95
FDFT1	-0,18	0,48	0,79	8,15E-05	4,36
FEM1A	0,47	0,05	0,92	5,28E-08	44,23
FGD1	0,32	0,20	0,92	9,72E-08	74,84
FGD3	0,09	0,73	-0,53	2,38E-02	3,35
FGF13	0,47	0,05	0,96	1,38E-10	99,83
FGFR3	0,09	0,72	0,57	1,31E-02	4,72
FILIP1	0,36	0,14	-0,53	2,26E-02	83,51
FOXO1	0,55	0,02	0,85	9,03E-06	42,61
GALNT15	0,46	0,05	0,86	4,48E-06	78,59
GIPC1	-0,36	0,14	0,92	5,79E-08	4,29
GJB2	0,50	0,03	0,93	1,59E-08	79,02
GPAM	-0,06	0,82	-0,61	6,68E-03	11,72
GRASP	0,39	0,11	0,90	2,63E-07	46,40
GRB10	-0,16	0,54	0,69	1,53E-03	2,69
GRIFIN	-0,06	0,83	-0,67	2,19E-03	2,76
HACD1	-0,05	0,84	0,63	4,81E-03	5,45
HACD2	0,34	0,17	0,71	8,76E-04	9,72
HACL1	0,29	0,24	0,89	9,19E-07	7,64
HAPLN1	0,48	0,05	0,90	2,64E-07	84,17
HDGFL2	0,42	0,08	0,96	5,17E-10	51,26
HPCA	0,47	0,05	0,84	1,24E-05	101,62
HPCAL4	0,37	0,13	0,93	2,65E-08	101,06
HSPB8	-0,08	0,77	-0,68	2,09E-03	3,35
ICAM5	0,33	0,18	0,81	4,89E-05	80,18
INKA2	0,30	0,23	0,67	2,54E-03	57,32
INO80	0,27	0,28	0,44	6,92E-02	2,93
INTS2	0,16	0,52	-0,56	1,52E-02	5,35
INTS7	0,32	0,20	0,68	1,87E-03	22,49
IRX1	0,02	0,95	-0,68	1,74E-03	14,67
IRX2	-0,03	0,91	-0,57	1,38E-02	14,21
ITPR3	0,39	0,11	0,86	5,59E-06	32,35
JPH3	0,36	0,14	0,96	1,77E-10	58,02
JPH4	0,46	0,06	0,95	1,08E-09	99,07
KCNA5	-0,23	0,36	0,67	2,27E-03	17,21
KCNH3	0,35	0,15	0,85	9,34E-06	82,65
KCNIP2	0,45	0,06	0,93	2,47E-08	94,95
KCNJ16	0,02	0,92	-0,57	1,38E-02	11,91
KCTD12	0,03	0,89	0,46	5,24E-02	2,03
KIAA1671	0,43	0,07	0,99	7,96E-14	75,46
KLF16	0,48	0,04	0,97	1,38E-11	53,62
LAMP5	0,41	0,09	0,98	1,80E-13	32,13
LATS2	0,14	0,59	-0,57	1,43E-02	6,92
LCN9	-0,22	0,38	0,57	1,27E-02	1,30
LENG1	-0,40	0,10	0,96	1,10E-10	4,97
LHPP	0,58	0,01	0,83	2,07E-05	61,26
LIMD2	0,34	0,17	0,88	1,13E-06	51,14
LMO3	0,53	0,02	0,82	3,27E-05	42,40
LMO7	0,40	0,10	0,92	5,38E-08	90,33
LOXL1	0,37	0,13	0,96	6,13E-10	4,89
LPCAT1	0,48	0,05	0,94	1,21E-08	50,29
LRMP	0,32	0,19	0,94	1,17E-08	39,99
LRRC10B	0,36	0,14	0,55	1,74E-02	74,25

Tabela suplementar 9 - Genes contidos no módulo Pink do hipotálamo (continuação).

Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
LRRC4C	0,52	0,03	0,97	9,82E-12	45,42
LRRC8B	0,26	0,29	0,52	2,73E-02	33,95
LZTS3	0,34	0,17	0,63	4,70E-03	67,63
MAF1	0,49	0,04	0,98	2,82E-12	6,71
MAPK1	0,39	0,11	0,97	2,71E-11	60,37
MAPK15	0,41	0,09	0,96	5,44E-10	21,44
MAPKBP1	-0,08	0,74	-0,58	1,24E-02	8,15
MARK2	0,23	0,35	0,76	2,77E-04	13,53
MCC	0,06	0,81	-0,71	8,93E-04	7,35
MCEE	-1,91E-03	0,99	-0,48	4,50E-02	0,80
MET	0,05	0,86	-0,54	2,18E-02	2,13
MEX3C	0,27	0,27	0,61	7,05E-03	15,49
MMD	0,43	0,08	-0,61	7,27E-03	97,10
MMP17	0,40	0,10	0,96	1,93E-10	80,77
MPP2	0,22	0,39	-0,44	6,97E-02	2,34
MRTFB	0,34	0,16	0,94	5,48E-09	91,02
MSH2	0,47	0,05	0,87	2,15E-06	38,35
MVK	-0,22	0,38	0,70	1,24E-03	16,11
MYH7B	0,43	0,07	0,99	2,35E-14	69,94
MYO10	0,47	0,05	0,74	5,06E-04	13,89
NAA60	0,27	0,27	0,72	7,90E-04	20,28
NACC1	0,33	0,18	0,95	3,41E-09	33,00
NACC2	-0,16	0,52	0,55	1,77E-02	10,15
NADSYN1	-0,15	0,55	-0,49	3,77E-02	1,58
NEDD4L	0,39	0,11	0,85	7,86E-06	91,03
NETO1	0,43	0,07	0,89	6,05E-07	108,26
NPM3	0,42	0,09	0,65	3,33E-03	39,35
NPY5R	0,45	0,06	0,95	3,35E-09	99,80
NR1H2	-0,07	0,77	-0,53	2,25E-02	6,54
NRDE2	0,33	0,18	0,89	6,99E-07	29,57
NRF1	0,45	0,06	0,86	3,86E-06	66,17
NRGN	0,45	0,06	0,98	3,06E-13	103,60
NT5C3A	0,42	0,09	0,80	7,47E-05	10,56
NUDT10	0,41	0,09	0,82	3,51E-05	63,64
NUDT2	-0,01	0,97	-0,55	1,91E-02	6,47
OAF	0,40	0,10	0,96	4,81E-10	75,61
OAS1X	-0,12	0,64	0,49	4,08E-02	0,84
ORMDL3	0,54	0,02	-0,70	1,23E-03	57,77
OTUD1	0,24	0,33	0,74	4,37E-04	12,33
PAFAH1B3	-0,24	0,33	0,80	5,61E-05	3,13
PALMD	0,55	0,02	0,86	4,88E-06	26,42
PDE2A	0,33	0,18	0,93	3,36E-08	85,23
PDE9A	0,30	0,23	-0,39	1,12E-01	8,73
PDZD4	0,47	0,05	0,91	1,27E-07	80,67
PER2	0,73	5,98E-04	0,44	6,83E-02	1,82
PFDN4	2,69E-03	0,99	-0,53	2,39E-02	2,28
PHYHIP	0,38	0,12	0,94	8,15E-09	102,37
PID1	0,44	0,07	0,72	7,13E-04	23,64
PIK3R2	0,34	0,17	0,96	6,57E-10	89,80
PISD	0,28	0,26	0,79	8,82E-05	57,12
PKIA	0,41	0,09	0,94	9,49E-09	87,40
PLCB3	0,01	0,96	-0,72	7,07E-04	3,76
PLCD3	-0,08	0,74	0,66	2,86E-03	4,16
PLEC	0,61	0,01	0,71	9,64E-04	4,41
PLEKHM2	0,36	0,15	0,89	6,13E-07	39,72
PLK2	0,41	0,09	0,94	5,16E-09	82,25
PLPPR1	0,32	0,19	0,77	1,75E-04	76,24
PLPPR4	0,32	0,20	-0,45	5,80E-02	79,18
POU3F1	0,41	0,09	0,76	2,66E-04	93,49
POU6F1	0,35	0,16	0,77	2,06E-04	80,22
PPP1R16A	0,45	0,06	0,82	3,50E-05	74,81
PPP1R1A	0,39	0,11	0,78	1,49E-04	58,43
PPP1R9A	0,40	0,10	0,84	1,13E-05	59,70

Tabela suplementar 9 - Genes contidos no módulo Pink do hipotálamo (continuação).

Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
PPP2R5C	0,24	0,34	0,69	1,43E-03	3,14
PPP3CA	0,47	0,05	0,87	2,95E-06	106,97
PPP3R1	0,33	0,18	-0,60	8,00E-03	55,83
PRDM2	0,32	0,20	0,90	2,53E-07	11,77
PRIMPOL	0,37	0,13	0,62	6,35E-03	0,82
PRKCA	0,09	0,73	-0,61	7,06E-03	10,34
PRR7	0,46	0,06	0,95	3,00E-09	87,76
PTPRE	0,42	0,08	-0,79	1,12E-04	97,45
QARS	-0,35	0,16	0,95	2,95E-09	4,42
R3HDM4	0,43	0,07	-0,41	9,30E-02	20,38
RAB11FIP4	0,31	0,21	0,71	1,06E-03	43,72
RAB15	0,46	0,05	0,88	1,85E-06	109,72
RAB40B	0,49	0,04	0,91	1,18E-07	99,46
RAMP1	-0,36	0,14	0,93	3,33E-08	3,10
RAPGEF1	0,26	0,29	0,79	8,87E-05	45,98
RASGRF2	0,40	0,10	0,87	2,40E-06	91,56
RASGRP1	0,45	0,06	0,97	8,33E-11	84,44
RBAK	0,24	0,34	0,52	2,56E-02	2,41
RBBP7	0,57	0,01	0,53	2,29E-02	25,33
RECQL5	3,98E-03	0,99	-0,61	6,75E-03	3,09
REG4	0,57	0,01	0,82	2,75E-05	2,87
RELN	0,37	0,13	0,97	9,82E-11	76,60
REM2	0,43	0,07	0,93	1,99E-08	104,46
RF00001	0,23	0,35	0,63	5,41E-03	18,90
RF00026	-0,07	0,79	0,57	1,40E-02	0,97
RF00418	0,28	0,27	-0,51	3,04E-02	0,41
RGS10	-0,31	0,20	0,93	3,15E-08	4,13
RGS4	0,47	0,05	0,96	1,28E-10	67,70
RIPOR1	0,47	0,05	0,98	8,21E-13	17,38
RIPOR2	0,24	0,33	-0,61	7,60E-03	32,04
RNF166	0,46	0,05	0,97	7,14E-12	8,87
ROPN1	0,56	0,01	0,63	5,40E-03	19,05
RPIA	-0,30	0,22	-0,39	1,08E-01	0,88
RPP25	0,26	0,30	0,69	1,67E-03	38,68
RPUSD3	-0,31	0,21	-0,57	1,44E-02	0,86
RTP4	-0,42	0,08	-0,55	1,69E-02	25,00
RYSR2	0,46	0,06	0,96	1,70E-10	104,95
SAPCD1	-0,14	0,57	0,70	1,28E-03	3,96
SCGN	0,46	0,05	0,88	1,42E-06	49,18
SCMH1	0,48	0,04	0,97	9,87E-12	20,55
SCX	-0,11	0,67	-0,73	5,84E-04	3,62
SDCBP	0,48	0,04	0,86	3,85E-06	67,65
SDR42E1	-0,32	0,20	0,77	2,00E-04	1,34
SERPINB6	-0,03	0,90	-0,63	4,98E-03	5,34
SETD1A	0,07	0,77	-0,59	9,80E-03	3,88
SGSH	-0,15	0,54	-0,52	2,71E-02	3,25
SGSM2	0,39	0,11	0,95	1,64E-09	46,95
SHISA7	0,34	0,17	0,86	3,71E-06	92,53
SIPA1L1	0,54	0,02	0,90	2,87E-07	76,56
SKI	0,51	0,03	0,93	2,01E-08	12,63
SLC13A3	-0,29	0,24	0,62	6,57E-03	17,39
SLC24A4	0,50	0,03	0,92	7,80E-08	72,56
SLC25A42	0,24	0,33	-0,48	4,59E-02	16,48
SLC30A10	0,49	0,04	0,61	7,29E-03	37,34
SLC35F3	0,36	0,14	0,85	7,69E-06	82,92
SLC4A2	-0,11	0,65	-0,38	1,18E-01	21,81
SLC4A5	-0,42	0,08	0,94	7,67E-09	3,57
SLC7A10	0,16	0,52	-0,59	9,48E-03	5,04
SLC9A5	0,29	0,25	-0,73	6,19E-04	5,79
SLCO1C1	0,40	0,10	0,95	9,63E-10	91,82
SLITRK4	0,41	0,09	0,94	8,31E-09	87,11
SNAPC2	0,63	0,01	0,91	1,50E-07	29,13
SOWAHA	0,45	0,06	0,88	1,52E-06	101,63

Tabela suplementar 9 - Genes contidos no módulo Pink do hipotálamo (continuação).

Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
SPTB	0,47	0,05	0,84	1,57E-05	96,02
SPTBN2	0,43	0,07	0,75	3,61E-04	103,59
SRF	0,37	0,13	0,54	1,94E-02	71,31
SRR	0,32	0,19	0,93	2,76E-08	22,59
SSBP3	0,57	0,01	0,84	1,29E-05	39,15
SSBP4	0,48	0,04	0,72	7,06E-04	51,70
ST6GAL2	0,50	0,03	0,94	4,44E-09	71,57
ST8SIA3	0,44	0,07	-0,62	5,68E-03	64,26
STMN1	-0,21	0,40	0,70	1,17E-03	4,65
STXBP5L	0,37	0,14	0,65	3,84E-03	97,35
SYNPO	0,42	0,08	0,97	1,20E-11	82,50
SYT16	0,32	0,19	-0,67	2,39E-03	83,18
TALDO1	-0,03	0,92	-0,71	9,84E-04	5,12
TBC1D14	0,40	0,10	0,92	4,17E-08	78,48
TDRD7	-0,17	0,51	0,70	1,32E-03	6,29
TEF	0,49	0,04	0,99	1,47E-14	77,13
TESC	0,47	0,05	0,96	1,10E-10	22,31
THBS2	0,20	0,44	0,57	1,28E-02	6,36
TIAM2	0,13	0,60	0,67	2,38E-03	2,39
TIMM8B	-0,43	0,07	0,89	1,00E-06	1,01
TIRAP	-0,33	0,18	0,94	4,32E-09	5,99
TLR4	-0,28	0,25	0,78	1,21E-04	9,02
TMEM131L	0,44	0,06	0,97	3,02E-11	64,13
TMEM201	0,42	0,09	0,83	1,80E-05	54,32
TNFSF13	0,45	0,06	0,98	3,28E-13	32,31
TNRC18	0,22	0,38	-0,73	5,36E-04	4,68
TRAPPC6A	-0,10	0,68	-0,52	2,81E-02	9,21
TSC22D1	0,57	0,01	0,50	3,57E-02	42,59
TSPAN4	-0,29	0,25	0,93	2,63E-08	4,43
TYRP1	0,40	0,10	0,89	5,86E-07	97,61
UBE2D1	0,49	0,04	0,89	1,06E-06	51,33
UBL7	0,37	0,13	0,96	3,53E-10	32,30
UBXN11	0,48	0,04	0,90	2,53E-07	20,08
ULK3	0,31	0,21	0,92	5,29E-08	14,55
UNC119	-0,25	0,32	0,61	6,64E-03	7,14
UPF1	0,51	0,03	0,69	1,40E-03	18,35
UPF3A	0,21	0,39	0,68	1,87E-03	15,30
UTP25	-0,04	0,86	-0,54	2,00E-02	1,44
VAV2	0,45	0,06	0,98	2,23E-12	52,83
WASF1	0,34	0,17	0,90	3,32E-07	77,96
WDR25	0,55	0,02	0,83	2,19E-05	5,35
WDR92	0,36	0,14	-0,53	2,38E-02	91,18
WSCD2	0,39	0,11	0,98	3,36E-13	94,02
ZAP70	0,44	0,07	0,89	6,37E-07	15,40
ZCCHC14	0,38	0,12	-0,71	1,08E-03	46,17
ZCCHC4	0,09	0,73	0,53	2,35E-02	5,26
ZHX1	0,45	0,06	0,98	2,25E-12	43,86
ZNF239	0,48	0,04	0,60	7,93E-03	105,36
ZNF282	0,26	0,30	0,85	9,49E-06	11,73
ZNF398	0,47	0,05	0,84	1,39E-05	49,36
ZNF436	0,43	0,07	0,91	1,56E-07	56,12
ZNF782	0,09	0,73	-0,52	2,64E-02	1,16

Tabela suplementar 10 - Genes contidos no módulo Darkturquoise da pituitária.

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
AASDHPPT	0,50	0,03	0,91	1,51E-07	44,36
ABCB7	0,19	0,46	0,75	3,32E-04	11,77
ABCD3	0,34	0,17	0,87	3,26E-06	35,27
ABHD12	0,35	0,16	0,31	2,11E-01	0,31
ABHD17C	0,37	0,13	0,56	1,65E-02	3,13
ABRAXAS1	0,43	0,07	0,85	9,53E-06	26,70
ACADM	-0,05	0,83	0,59	9,41E-03	3,78
ACTR2	0,35	0,15	0,89	7,86E-07	38,88
ACTR6	0,60	0,01	0,78	1,55E-04	15,45
ACYP2	0,34	0,16	0,64	4,50E-03	4,90
ADGRB2	0,45	0,06	0,29	2,42E-01	0,32
AFMID	-0,49	0,04	-0,24	3,35E-01	0,24
AGFG1	0,36	0,14	0,85	7,51E-06	41,33
AIF1L	0,21	0,40	0,62	5,94E-03	4,31
AIFM1	0,08	0,74	0,58	1,23E-02	3,21
AKTIP	0,21	0,41	0,74	4,44E-04	11,79
ALAS1	0,65	3,24E-03	0,55	1,86E-02	1,78
ALDH7A1	0,47	0,05	0,38	1,20E-01	0,78
ALDOB	0,50	0,03	0,35	1,54E-01	0,46
ALG6	0,80	5,91E-05	0,64	4,40E-03	4,58
ALOX5	-0,38	0,12	-0,35	1,60E-01	0,67
ANAPC4	0,60	0,01	0,80	6,28E-05	18,44
ANKIB1	0,40	0,10	0,86	5,56E-06	43,74
ANKRD46	0,40	0,10	0,89	9,14E-07	44,90
ANKRD54	0,38	0,12	0,49	3,77E-02	1,69
ARF4	0,30	0,23	0,78	1,29E-04	16,66
ARFIP1	0,53	0,02	0,97	5,65E-11	68,72
ARHGAP18	0,02	0,93	0,59	1,06E-02	3,66
ARL6	0,68	2,05E-03	0,83	1,85E-05	21,73
ARMC1	0,45	0,06	0,86	4,43E-06	31,31
ARMCX2	0,34	0,16	0,62	5,70E-03	4,72
ARPP19	0,49	0,04	0,92	6,77E-08	58,38
ARSB	0,50	0,04	0,33	1,75E-01	0,35
ASNSD1	0,61	0,01	0,81	4,56E-05	20,24
ASRGL1	-0,14	0,57	0,39	1,08E-01	0,38
ATG5	0,49	0,04	0,76	2,19E-04	14,17
ATG7	0,21	0,40	0,54	2,15E-02	1,86
ATP2C1	0,34	0,17	0,84	1,31E-05	27,88
ATP6AP2	0,31	0,21	0,81	4,38E-05	27,04
ATP6V1D	0,31	0,20	0,82	2,57E-05	23,13
BAG1	0,18	0,46	0,69	1,61E-03	7,73
BAG2	0,25	0,33	0,73	5,25E-04	11,03
BBS4	0,52	0,03	0,61	6,68E-03	3,64
BBS5	0,56	0,02	0,69	1,51E-03	7,89
BCAP29	0,51	0,03	0,83	1,80E-05	26,45
BCDIN3D	0,35	0,16	0,65	3,18E-03	9,13
BEND6	0,36	0,14	0,86	3,84E-06	30,06
BET1	0,41	0,09	0,85	7,98E-06	29,78
BLOC1S4	0,43	0,08	0,51	3,19E-02	1,36
BLOC1S6	0,52	0,03	0,92	7,35E-08	50,99
BPIFA2C	-0,41	0,09	-0,40	1,04E-01	0,64
BRD7	0,36	0,14	0,83	1,76E-05	30,37
BRK1	0,39	0,11	0,88	1,48E-06	38,61
BSPRY	0,09	0,72	0,51	3,02E-02	1,86
bta-mir-1281	0,19	0,45	0,36	1,45E-01	0,46
bta-mir-568	0,16	0,52	0,37	1,34E-01	0,66
BTBD1	0,42	0,08	0,90	3,66E-07	50,83
C15H11orf58	0,64	4,60E-03	0,91	2,01E-07	39,78
C17H12orf65	0,22	0,37	0,51	3,10E-02	2,07
C27H4orf47	0,44	0,07	0,68	1,75E-03	7,38
C5H12orf45	0,42	0,08	0,69	1,66E-03	6,58
C5H12orf73	0,53	0,02	0,59	9,93E-03	3,00
C9H6orf120	0,38	0,12	0,81	4,43E-05	19,50

Tabela suplementar 10 - Genes contidos no módulo Darkturquoise da pituitária
(continuação).

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
CA10	0,56	0,02	0,71	9,74E-04	8,08
CAB39	0,42	0,08	0,89	6,79E-07	46,33
CALCOCO2	0,39	0,10	0,83	1,75E-05	33,63
CALM2	0,42	0,08	0,80	6,91E-05	21,27
CAPZA2	0,56	0,01	0,84	1,60E-05	24,93
CASC4	0,54	0,02	0,94	5,29E-09	56,19
CASD1	0,55	0,02	0,93	3,32E-08	59,33
CAT	0,48	0,04	0,60	8,28E-03	3,20
CCDC112	0,42	0,09	0,73	5,73E-04	10,03
CCDC22	0,48	0,04	0,57	1,40E-02	1,83
CCDC43	0,02	0,93	0,69	1,48E-03	7,43
CCDC50	0,44	0,07	0,79	8,91E-05	23,26
CCDC90B	0,26	0,30	0,64	3,89E-03	5,79
CCDC91	0,28	0,26	0,81	5,20E-05	20,57
CCNI	0,45	0,06	0,88	1,24E-06	39,07
CCNK	0,42	0,08	0,63	5,32E-03	4,30
CCT3	0,18	0,48	0,76	2,85E-04	14,33
CD37	-0,23	0,37	-0,56	1,47E-02	2,29
CD3G	-0,55	0,02	-0,41	8,87E-02	0,61
CD47	0,28	0,26	0,78	1,34E-04	24,19
CDC27	0,53	0,02	0,92	4,97E-08	49,85
CDC37L1	0,46	0,06	0,89	9,75E-07	43,25
CDH2	0,42	0,08	0,62	6,40E-03	4,64
CDK7	0,36	0,14	0,53	2,47E-02	1,48
CENPL	0,59	0,01	0,66	2,93E-03	5,33
CEP290	0,38	0,12	0,83	1,78E-05	27,74
CEP70	0,35	0,15	0,66	2,78E-03	4,98
CEPT1	0,39	0,11	0,84	1,09E-05	31,58
CGGBP1	0,40	0,10	0,86	5,42E-06	35,09
CGRRF1	0,42	0,08	0,86	5,17E-06	27,25
CHAC1	-0,46	0,05	-0,64	3,85E-03	4,15
CHAC2	0,23	0,35	0,72	7,51E-04	8,95
CHMP2B	0,40	0,10	0,81	4,40E-05	24,84
CHMP3	0,25	0,33	0,71	1,05E-03	9,18
CHURC1	0,20	0,42	0,86	6,06E-06	31,34
CIPC	0,61	0,01	0,77	2,14E-04	17,45
CITED2	0,44	0,07	0,53	2,31E-02	2,55
CLYBL	0,45	0,06	0,73	5,91E-04	10,91
CMPK1	0,56	0,02	0,90	4,07E-07	43,41
CMTR2	0,37	0,13	0,79	8,54E-05	22,19
CNIH1	0,46	0,05	0,93	2,73E-08	49,86
CNOT7	0,39	0,11	0,89	9,90E-07	47,59
COG5	0,59	0,01	0,83	1,93E-05	23,55
COG6	0,48	0,04	0,79	8,22E-05	22,91
COMMD10	0,45	0,06	0,78	1,48E-04	15,57
COMMD8	0,35	0,15	0,73	5,88E-04	8,65
COPB1	0,50	0,04	0,88	1,16E-06	41,12
COPS2	0,52	0,03	0,97	9,90E-12	70,04
COPS4	0,32	0,20	0,91	2,43E-07	42,08
COQ2	0,37	0,13	0,68	1,95E-03	6,48
COX19	0,30	0,23	0,60	9,15E-03	3,62
CREBL2	0,18	0,47	0,78	1,25E-04	18,06
CRISPLD1	0,47	0,05	0,61	7,36E-03	4,08
CSDE1	0,34	0,16	0,89	1,01E-06	44,10
CSNK1G3	0,47	0,05	0,75	3,63E-04	11,90
CSTF2	0,34	0,17	0,88	1,92E-06	43,78
CTGF	0,48	0,04	0,61	7,66E-03	3,87
CTPS2	0,15	0,55	0,73	6,22E-04	8,90
CUL5	0,37	0,13	0,83	1,94E-05	30,80
CWF19L2	0,22	0,39	0,80	6,45E-05	20,54
CYP2F1	0,15	0,56	0,32	1,96E-01	0,45
DAPL1	-0,29	0,25	-0,41	8,94E-02	0,63

Tabela suplementar 10 - Genes contidos no módulo Darkturquoise da pituitária
(continuação).

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
DARS	0,35	0,15	0,86	4,39E-06	31,36
DBX2	0,38	0,12	0,58	1,23E-02	2,66
DCK	0,43	0,08	0,83	1,96E-05	24,03
DCUN1D1	0,47	0,05	0,87	3,53E-06	32,50
DEK	0,47	0,05	0,91	2,08E-07	43,27
DELE1	0,32	0,19	0,43	7,86E-02	1,20
DERL2	0,31	0,21	0,64	4,19E-03	5,46
DHX29	0,50	0,03	0,86	3,85E-06	33,34
DHX36	0,38	0,12	0,81	4,33E-05	30,80
DIRC2	0,35	0,16	0,79	8,49E-05	17,11
DIS3L	0,46	0,06	0,64	4,12E-03	4,57
DLD	0,61	0,01	0,86	5,62E-06	35,96
DLG3	0,04	0,86	0,59	1,07E-02	2,66
DNAJC10	0,35	0,16	0,91	1,39E-07	48,30
DNM1L	0,41	0,09	0,90	2,73E-07	54,40
DPF2	0,42	0,08	0,58	1,14E-02	3,32
DPY19L4	0,37	0,13	0,80	5,89E-05	29,86
DR1	0,54	0,02	0,91	1,07E-07	44,33
DRAM2	0,55	0,02	0,80	7,46E-05	15,86
DTNA	0,24	0,33	0,58	1,09E-02	3,60
DTWD1	0,41	0,09	0,67	2,31E-03	5,92
DUT	0,24	0,33	0,51	3,15E-02	1,70
DXO	-0,46	0,06	-0,50	3,29E-02	1,34
DYM	0,66	2,98E-03	0,93	2,19E-08	49,31
DYNC1LI1	0,58	0,01	0,85	6,43E-06	28,99
DYNLT3	0,34	0,17	0,90	3,84E-07	44,66
ECHDC1	0,14	0,58	0,81	5,15E-05	20,05
ECI1	0,39	0,11	0,53	2,35E-02	1,87
EID1	0,44	0,07	0,81	5,05E-05	20,10
EIF2D	0,44	0,07	0,65	3,21E-03	4,93
ELAVL1	0,41	0,09	0,80	6,28E-05	25,44
ELMOD2	0,50	0,04	0,86	3,77E-06	31,71
ELP2	0,44	0,07	0,61	6,75E-03	3,66
ELP4	0,37	0,13	0,64	4,33E-03	4,42
EMC2	0,54	0,02	0,85	8,97E-06	28,28
EMC3	0,19	0,44	0,75	3,57E-04	12,75
EMC8	0,63	4,66E-03	0,54	2,04E-02	2,29
ENDOD1	0,34	0,17	0,69	1,37E-03	8,03
ENSBTAG00000008248	0,08	0,75	0,61	6,71E-03	4,21
ENSBTAG00000009823	0,11	0,66	0,78	1,53E-04	16,12
ENSBTAG00000010500	0,34	0,17	0,83	1,97E-05	24,93
ENSBTAG00000011052	0,23	0,35	0,79	1,02E-04	19,39
ENSBTAG00000011911	0,31	0,21	0,78	1,43E-04	17,41
ENSBTAG00000011926	0,51	0,03	0,77	1,61E-04	18,90
ENSBTAG00000013020	0,06	0,80	-0,37	1,28E-01	0,39
ENSBTAG00000013311	0,41	0,09	0,84	1,62E-05	26,79
ENSBTAG00000014448	0,42	0,09	0,70	1,21E-03	13,34
ENSBTAG00000016999	0,34	0,17	0,80	7,37E-05	18,45
ENSBTAG00000017330	0,11	0,67	0,51	2,90E-02	1,65
ENSBTAG00000017759	0,42	0,08	0,55	1,74E-02	1,86
ENSBTAG00000019285	0,39	0,11	0,86	4,22E-06	32,14
ENSBTAG00000019464	0,24	0,34	0,63	4,75E-03	4,11
ENSBTAG00000020803	0,33	0,18	0,49	4,09E-02	1,22
ENSBTAG00000026848	0,33	0,18	0,39	1,07E-01	0,61
ENSBTAG00000030305	0,29	0,24	0,56	1,50E-02	2,16
ENSBTAG00000032806	0,46	0,05	0,25	3,23E-01	0,31
ENSBTAG00000037375	0,54	0,02	0,59	1,01E-02	3,11
ENSBTAG00000038430	0,26	0,30	0,34	1,71E-01	0,55
ENSBTAG00000043706	0,57	0,01	0,73	5,71E-04	12,57
ENSBTAG00000044190	0,38	0,12	0,76	2,60E-04	11,58
ENSBTAG00000045867	0,39	0,11	0,70	1,14E-03	7,15
ENSBTAG00000045971	0,33	0,19	0,87	2,03E-06	37,00

Tabela suplementar 10 - Genes contidos no módulo Darkturquoise da pituitária
(continuação).

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
ENSBTAG00000046229	0,68	1,92E-03	0,68	1,99E-03	7,33
ENSBTAG00000046259	0,27	0,28	0,54	2,21E-02	1,96
ENSBTAG00000046324	-0,11	0,66	-0,57	1,31E-02	2,04
ENSBTAG00000046690	0,13	0,60	0,41	9,28E-02	0,58
ENSBTAG00000047051	0,64	3,93E-03	0,51	2,88E-02	1,47
ENSBTAG00000047084	0,16	0,52	0,26	2,93E-01	0,50
ENSBTAG00000047582	0,12	0,63	0,46	5,71E-02	0,80
ERCC8	0,24	0,33	0,65	3,44E-03	7,47
ERGIC1	0,23	0,35	0,70	1,32E-03	7,77
ETAA1	0,31	0,21	0,56	1,51E-02	2,61
ETFRF1	0,24	0,34	0,55	1,72E-02	2,47
EXOC6	0,61	0,01	0,81	4,24E-05	20,99
FAM111B	0,39	0,11	0,84	1,02E-05	25,08
FAM117B	0,51	0,03	0,49	3,94E-02	1,54
FAM122A	0,20	0,42	0,63	4,79E-03	4,72
FAM161A	0,43	0,07	0,61	7,34E-03	3,57
FAM168B	0,39	0,11	0,86	4,24E-06	41,70
FAM206A	0,46	0,06	0,84	1,34E-05	26,56
FAM210A	0,49	0,04	0,77	2,16E-04	15,42
FAM3C	0,19	0,44	0,84	1,09E-05	23,16
FAM45A	0,48	0,04	0,84	1,28E-05	22,03
FAM98A	0,52	0,03	0,86	4,82E-06	30,98
FAR1	0,50	0,03	0,89	6,05E-07	52,66
FASTKD1	0,29	0,24	0,80	7,30E-05	21,08
FASTKD2	0,29	0,24	0,55	1,83E-02	2,43
FBXO15	0,20	0,44	0,65	3,18E-03	5,43
FBXO2	0,43	0,08	0,12	6,32E-01	0,25
FBXO22	0,34	0,17	0,77	1,97E-04	14,07
FCGR2B	-0,23	0,36	-0,27	2,81E-01	0,28
FGL1	0,21	0,40	0,67	2,48E-03	6,90
FKBP14	0,46	0,05	0,50	3,67E-02	1,03
FPGT	0,34	0,16	0,81	4,03E-05	21,01
FRA10AC1	0,46	0,05	0,61	6,79E-03	3,59
FTL	-0,43	0,07	-0,52	2,77E-02	2,26
FUK	-0,35	0,16	-0,33	1,83E-01	0,44
FXR1	0,47	0,05	0,82	3,11E-05	21,82
G3BP1	0,15	0,55	0,81	3,95E-05	30,38
GFPT2	0,40	0,10	0,73	5,50E-04	10,03
GGPS1	0,39	0,11	0,86	3,62E-06	37,67
GGT7	0,19	0,45	0,44	7,01E-02	0,77
GHITM	0,55	0,02	0,82	3,70E-05	24,13
GKAP1	0,50	0,03	0,84	1,41E-05	25,98
GMFB	0,49	0,04	0,86	3,85E-06	33,27
GNA12	0,32	0,20	0,62	5,69E-03	4,63
GNAI3	0,38	0,12	0,92	6,15E-08	50,38
GNG10	0,32	0,19	0,77	1,63E-04	16,31
GOLT1B	0,28	0,25	0,73	5,17E-04	10,75
GORAB	0,38	0,12	0,74	4,22E-04	10,62
GORASP2	0,40	0,10	0,82	3,30E-05	24,35
GPBP1	0,50	0,04	0,89	9,43E-07	44,40
GPM6B	0,46	0,05	0,64	4,02E-03	4,51
GPR155	0,40	0,10	0,77	2,03E-04	15,65
GPR158	0,33	0,18	0,54	1,98E-02	2,49
GPR160	0,40	0,10	0,72	6,68E-04	10,79
GPX8	0,74	4,71E-04	0,65	3,81E-03	5,19
SGS1L	0,38	0,12	0,32	1,89E-01	0,44
GTF2B	0,23	0,36	0,72	6,79E-04	10,37
GTF2H1	0,34	0,17	0,77	2,02E-04	14,25
GTPBP8	0,41	0,09	0,73	5,99E-04	10,92
GULP1	0,51	0,03	0,57	1,35E-02	2,38
HACD2	0,54	0,02	0,87	2,24E-06	35,31
HACD3	0,44	0,07	0,93	2,71E-08	53,66

Tabela suplementar 10 - Genes contidos no módulo Darkturquoise da pituitária
(continuação).

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
HACD4	0,34	0,16	0,68	2,05E-03	5,87
HAUS6	0,36	0,14	0,77	1,85E-04	13,79
HBS1L	0,53	0,02	0,91	2,40E-07	49,63
HDAC8	0,51	0,03	0,67	2,22E-03	7,45
HERC4	0,25	0,32	0,87	2,13E-06	32,13
HIST1H2BB	0,36	0,14	0,90	4,76E-07	39,31
HMG20A	0,51	0,03	0,72	6,94E-04	10,26
HMGNI	0,35	0,16	0,82	3,14E-05	25,48
HNRNPLL	0,52	0,03	0,87	2,93E-06	38,16
HNRNPM	0,56	0,02	0,82	2,60E-05	26,54
HP1BP3	0,50	0,03	0,60	8,45E-03	3,37
HSD17B7	0,42	0,09	0,44	6,63E-02	1,06
HSF2	0,25	0,31	0,76	2,41E-04	14,65
ICE2	0,45	0,06	0,79	8,40E-05	22,61
IDH1	0,61	0,01	0,69	1,53E-03	7,42
IER3IP1	0,56	0,02	0,81	5,28E-05	18,27
IFIT5	0,36	0,15	0,82	2,74E-05	25,18
IFNAR2	0,43	0,07	0,71	8,87E-04	10,82
IFT80	0,34	0,17	0,80	7,03E-05	20,87
IFT88	0,62	0,01	0,82	3,76E-05	18,13
IKBIP	0,47	0,05	0,77	1,79E-04	14,19
IKZF5	0,20	0,43	0,68	1,77E-03	8,92
IL4R	0,11	0,67	0,43	7,52E-02	0,93
IMMT	0,49	0,04	0,87	3,55E-06	38,75
INSIG2	0,35	0,16	0,70	1,22E-03	7,60
IPO11	0,32	0,19	0,82	3,35E-05	20,60
IPO7	0,49	0,04	0,88	1,86E-06	46,06
IRAK1BP1	0,61	0,01	0,71	9,55E-04	7,09
IRF3	-0,40	0,10	-0,59	1,02E-02	2,44
ITFG1	0,40	0,10	0,90	3,45E-07	43,88
JAK2	0,28	0,25	0,87	2,61E-06	37,33
JMJD1C	0,35	0,15	0,67	2,49E-03	7,33
JMJD7	-0,22	0,39	-0,36	1,46E-01	0,36
KATNA1	0,43	0,07	0,85	6,34E-06	32,00
KATNBL1	0,40	0,10	0,74	4,60E-04	13,84
KCTD9	0,42	0,08	0,72	7,49E-04	11,61
KDM1A	0,46	0,06	0,75	3,87E-04	13,85
KLC3	0,42	0,09	0,35	1,55E-01	0,36
KLHL7	0,28	0,26	0,91	1,58E-07	47,70
KNOP1	0,15	0,55	0,49	4,08E-02	1,59
KRBA1	-0,30	0,22	-0,50	3,39E-02	1,45
LACTB2	0,30	0,23	0,74	4,26E-04	12,59
LAIR1	-0,05	0,83	-0,32	2,02E-01	0,22
LAMP2	0,33	0,18	0,70	1,16E-03	9,15
LAMTOR3	0,53	0,03	0,88	1,98E-06	39,21
LAPTM4A	0,25	0,31	0,82	3,51E-05	25,13
LARP7	0,46	0,05	0,77	1,92E-04	14,92
LEPR	0,14	0,59	0,53	2,29E-02	1,89
LIN7C	0,47	0,05	0,93	3,90E-08	58,53
LMBR1L	-0,45	0,06	-0,40	1,03E-01	0,68
LONP1	0,38	0,12	0,68	2,06E-03	5,28
LRIF1	0,39	0,11	0,43	7,86E-02	1,11
LRRC26	0,26	0,30	0,70	1,21E-03	7,73
LRRC38	-0,09	0,73	0,33	1,81E-01	0,29
LRRC49	0,13	0,60	0,61	7,20E-03	4,83
LRRCC1	0,51	0,03	0,80	7,30E-05	21,83
LSM14A	0,43	0,07	0,77	1,97E-04	16,40
LY6D	-0,16	0,53	-0,69	1,57E-03	6,77
LYPLA1	0,38	0,12	0,81	4,35E-05	25,43
LYSMD2	0,63	4,67E-03	0,62	5,77E-03	4,54
MACROD2	0,10	0,69	0,51	2,92E-02	1,57
MAGOH	0,43	0,07	0,68	1,88E-03	6,17

Tabela suplementar 10 - Genes contidos no módulo Darkturquoise da pituitária
(continuação).

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
MAL2	0,51	0,03	0,86	4,30E-06	30,37
MANBAL	0,45	0,06	0,29	2,48E-01	0,25
MANEA	0,44	0,07	0,84	1,60E-05	29,18
MARCH3	0,09	0,73	0,48	4,39E-02	1,33
MARK1	0,34	0,17	0,86	5,31E-06	29,21
MBIP	0,51	0,03	0,85	7,05E-06	27,25
ME1	0,69	1,37E-03	0,57	1,44E-02	2,63
METTL18	0,41	0,09	0,76	2,35E-04	15,40
MFAP3	0,53	0,02	0,86	4,74E-06	26,58
MID1IP1	0,42	0,09	0,33	1,77E-01	0,47
MILR1	-0,54	0,02	-0,40	1,04E-01	0,94
MKRN1	0,24	0,35	0,79	8,25E-05	22,32
MNAT1	0,48	0,05	0,68	1,72E-03	7,45
MOB4	0,53	0,02	0,86	3,78E-06	39,20
MORF4L2	0,42	0,09	0,82	3,39E-05	31,01
MPHOSPH6	0,58	0,01	0,49	4,07E-02	1,92
MPHOSPH8	0,31	0,22	0,76	2,20E-04	20,67
MPLKIP	0,42	0,08	0,55	1,71E-02	2,04
MPP5	0,55	0,02	0,82	3,72E-05	21,17
MPZL3	0,36	0,14	0,72	8,43E-04	9,48
MRFAP1L1	0,29	0,25	0,77	1,60E-04	15,83
MRPL22	0,45	0,06	0,65	3,35E-03	5,22
MRPL53	0,37	0,13	0,75	3,12E-04	12,93
MRPS18C	0,45	0,06	0,69	1,58E-03	7,97
MRPS22	0,15	0,55	0,68	2,07E-03	6,91
MSANTD4	0,50	0,04	0,89	1,03E-06	42,23
MSH2	0,38	0,12	0,71	9,59E-04	8,91
MT3	0,33	0,19	0,55	1,91E-02	2,81
MT-ATP8	0,53	0,02	0,66	3,05E-03	7,30
MTDH	0,39	0,11	0,94	4,36E-09	55,76
MTERF2	0,51	0,03	0,71	9,96E-04	10,82
MTFR1	0,33	0,19	0,82	3,67E-05	24,62
MTURN	0,13	0,62	0,65	3,49E-03	6,85
MYCBP	0,61	0,01	0,87	2,37E-06	35,46
MYD88	0,43	0,07	0,51	3,19E-02	1,60
MYNN	0,48	0,05	0,87	2,30E-06	44,12
N4BP2L2	0,27	0,27	0,86	5,89E-06	41,16
NAA15	0,40	0,10	0,89	9,58E-07	52,65
NAA16	0,44	0,07	0,75	3,28E-04	12,47
NAA35	0,39	0,11	0,86	5,87E-06	32,51
NAA50	0,46	0,05	0,84	1,10E-05	36,71
NADSYN1	-0,45	0,06	-0,47	5,16E-02	1,37
NAF1	0,53	0,02	0,79	1,04E-04	17,51
NBN	0,49	0,04	0,86	4,02E-06	29,26
NCBP2	0,21	0,41	0,68	1,90E-03	8,40
NCK1	0,43	0,08	0,85	9,24E-06	27,65
NDUFAF4	0,71	1,03E-03	0,66	2,93E-03	6,37
NDUFB5	0,48	0,05	0,87	2,47E-06	30,80
NECAP2	0,52	0,03	0,55	1,87E-02	2,18
NEK10	0,46	0,06	0,79	8,73E-05	18,82
NEPRO	0,41	0,09	0,69	1,39E-03	8,53
NIPA2	0,51	0,03	0,87	2,83E-06	35,86
NLK	0,35	0,15	0,78	1,48E-04	16,10
NQO2	0,53	0,02	0,50	3,45E-02	1,69
NRCAM	0,20	0,42	0,64	4,03E-03	6,20
NSMF	0,50	0,03	0,29	2,43E-01	0,22
NT5C3A	0,37	0,13	0,84	1,59E-05	22,88
NUDT2	-0,13	0,60	-0,37	1,29E-01	0,63
NUDT4	0,21	0,41	0,75	3,58E-04	16,64
OCIAD1	0,45	0,06	0,86	4,29E-06	32,92
ODF2L	0,51	0,03	0,72	6,89E-04	12,90
ORC4	0,54	0,02	0,93	1,36E-08	58,82

Tabela suplementar 10 - Genes contidos no módulo Darkturquoise da pituitária
(continuação).

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
ORMDL1	0,50	0,03	0,89	6,71E-07	35,93
OSTC	0,53	0,02	0,66	2,92E-03	5,06
OXCT1	0,45	0,06	0,63	4,95E-03	4,94
OXR1	0,19	0,44	0,76	2,45E-04	13,05
PAIP2	0,38	0,12	0,83	2,51E-05	26,01
PARP14	0,40	0,10	0,65	3,23E-03	5,70
PCBP2	0,34	0,16	0,72	8,52E-04	9,13
PCGF3	0,19	0,45	0,59	9,86E-03	3,18
PCGF6	0,44	0,07	0,67	2,16E-03	6,39
PCNP	0,50	0,03	0,95	9,81E-10	68,03
PCP4L1	0,21	0,41	0,50	3,61E-02	1,45
PDHA1	0,32	0,19	0,84	1,43E-05	37,41
PDK1	0,39	0,11	0,78	1,42E-04	21,96
PEX11B	0,25	0,32	0,68	1,95E-03	6,23
PFN2	0,64	4,43E-03	0,89	1,02E-06	40,07
PGGT1B	0,35	0,15	0,74	4,93E-04	15,32
PGRMC2	0,27	0,27	0,50	3,32E-02	1,34
PHAX	0,44	0,07	0,82	2,72E-05	28,22
PHOSPHO2	0,69	1,40E-03	0,79	9,11E-05	18,25
PHTF1	0,15	0,55	0,69	1,54E-03	10,21
PID1	0,23	0,36	0,56	1,57E-02	2,25
PIGC	0,41	0,09	0,88	1,48E-06	33,22
PIGH	0,54	0,02	0,79	1,13E-04	14,87
PIGW	0,32	0,19	0,68	1,81E-03	6,84
PIK3R4	0,41	0,09	0,81	5,18E-05	23,19
PITPNB	0,65	3,42E-03	0,82	2,58E-05	23,65
PLA2G6	-0,35	0,15	-0,37	1,32E-01	0,39
PLAA	0,64	4,14E-03	0,83	1,74E-05	28,04
PLD4	-0,31	0,21	-0,36	1,39E-01	0,59
PLEKHA7	-0,01	0,98	0,48	4,23E-02	1,15
PLEKHF2	0,46	0,06	0,78	1,33E-04	19,32
PLPBP	0,61	0,01	0,67	2,46E-03	6,23
PLPPR2	-0,03	0,90	-0,48	4,37E-02	1,12
PLRG1	0,32	0,19	0,84	1,04E-05	33,61
PLS3	0,43	0,07	0,68	2,09E-03	7,50
PLSCR2	0,56	0,02	0,59	9,20E-03	3,43
PMPCB	0,36	0,14	0,68	1,71E-03	8,74
PMS1	0,46	0,06	0,75	3,69E-04	10,68
PNKP	-0,27	0,28	-0,44	6,91E-02	0,68
PNRC2	0,36	0,14	0,82	3,43E-05	23,21
POLD3	0,57	0,01	0,67	2,40E-03	6,80
POLR1E	0,27	0,28	0,79	9,82E-05	15,80
PPHLN1	0,47	0,05	0,79	1,10E-04	17,08
PPIC	0,10	0,69	0,48	4,19E-02	1,24
PPIL3	0,40	0,10	0,65	3,65E-03	4,57
PPIP5K2	0,31	0,21	0,84	1,39E-05	30,47
PPP1CB	0,42	0,08	0,91	1,85E-07	54,61
PPP1CC	0,26	0,29	0,86	5,68E-06	35,44
PPP2R3A	0,02	0,93	0,66	3,01E-03	5,19
PPP3CB	0,61	0,01	0,90	5,09E-07	39,61
PPP4R3A	0,39	0,11	0,87	2,46E-06	44,81
PPP6R1	0,59	0,01	0,51	2,94E-02	1,44
PRKACB	0,52	0,03	0,72	7,26E-04	11,53
PRNP	0,49	0,04	0,76	2,35E-04	18,77
PRPF39	0,48	0,04	0,81	5,28E-05	18,79
PRPF40A	0,41	0,09	0,89	9,67E-07	46,04
PRXL2A	0,19	0,44	0,75	3,13E-04	13,04
PSMA4	0,53	0,02	0,74	5,08E-04	12,44
PSMD12	0,43	0,07	0,85	7,15E-06	39,44
PTBP2	0,30	0,22	0,69	1,51E-03	9,22
PTGES3	0,52	0,03	0,87	2,92E-06	38,30
PTGR2	0,41	0,09	0,81	5,15E-05	21,10

Tabela suplementar 10 - Genes contidos no módulo Darkturquoise da pituitária
(continuação).

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
PTP4A2	0,41	0,09	0,86	5,84E-06	31,50
PUS3	0,26	0,30	0,87	3,22E-06	31,40
PYROXD1	0,44	0,07	0,71	9,07E-04	8,58
RAB10	0,42	0,08	0,95	2,25E-09	71,39
RAB18	0,43	0,08	0,89	7,48E-07	37,18
RAB1A	0,35	0,16	0,86	3,75E-06	41,88
RAB2A	0,53	0,02	0,93	2,46E-08	50,58
RAB3GAP1	0,53	0,02	0,88	1,54E-06	35,16
RAB5C	0,33	0,17	0,76	2,22E-04	15,53
RAB8B	0,46	0,06	0,92	6,41E-08	51,27
RABEP2	0,26	0,30	0,37	1,26E-01	0,69
RAC2	-0,58	0,01	-0,64	4,45E-03	4,03
RAD21	0,28	0,27	0,69	1,55E-03	9,08
RAD23B	0,43	0,07	0,89	5,82E-07	42,06
RADIL	-0,03	0,91	-0,42	8,38E-02	0,75
RAP1A	0,22	0,39	0,84	1,22E-05	26,26
RAP2C	0,34	0,16	0,73	5,64E-04	12,49
RBBP4	0,34	0,16	0,92	9,03E-08	54,03
RBM11	0,54	0,02	0,74	4,12E-04	10,06
RCC1L	0,51	0,03	0,62	5,55E-03	5,30
RCHY1	0,56	0,02	0,90	5,20E-07	44,81
RDH14	0,46	0,06	0,63	4,82E-03	5,00
REEP3	0,26	0,30	0,84	1,24E-05	34,72
REEP4	-0,12	0,64	-0,44	6,87E-02	0,66
REEP5	0,38	0,12	0,91	1,62E-07	44,52
REXO2	0,57	0,01	0,47	4,78E-02	1,89
RF00012	-0,47	0,05	-0,64	4,54E-03	4,27
RF00213	0,57	0,01	0,64	4,09E-03	4,16
RF00581	-0,24	0,33	-0,33	1,79E-01	0,31
RF01164	0,52	0,03	0,70	1,33E-03	7,22
RFC3	0,44	0,07	0,57	1,36E-02	3,60
RFX4	0,20	0,42	0,45	6,42E-02	1,11
RIIAD1	-0,12	0,63	-0,30	2,32E-01	0,36
RIMKLB	0,44	0,06	0,60	9,08E-03	3,34
RINT1	0,52	0,03	0,80	6,69E-05	20,18
RNF11	0,30	0,23	0,87	3,00E-06	37,88
RNF135	-0,42	0,09	-0,56	1,61E-02	2,52
RNF14	0,38	0,12	0,83	2,45E-05	20,39
RNF146	0,43	0,07	0,75	3,25E-04	13,28
RNF34	0,67	2,32E-03	0,82	3,13E-05	21,24
RNF6	0,26	0,31	0,77	2,04E-04	13,57
RNF7	0,76	2,80E-04	0,87	2,41E-06	31,25
RNFT1	0,47	0,05	0,89	9,94E-07	41,48
RPAP3	0,58	0,01	0,87	2,56E-06	33,52
RPIA	0,30	0,22	0,61	7,54E-03	4,72
RPN2	0,13	0,62	0,56	1,60E-02	2,15
RPP30	0,24	0,34	0,75	2,96E-04	12,51
RPRM	0,14	0,58	0,60	9,13E-03	4,02
RPS19BP1	0,21	0,41	0,33	1,82E-01	0,21
RRAGC	0,33	0,17	0,80	5,93E-05	23,88
RSL24D1	0,57	0,01	0,92	7,87E-08	50,51
RWDD1	0,50	0,03	0,81	4,67E-05	20,64
SAMD10	-0,06	0,80	-0,53	2,34E-02	1,27
SASS6	0,30	0,22	0,81	5,31E-05	21,91
SBDS	0,50	0,04	0,92	4,21E-08	54,93
SCNN1A	0,38	0,12	0,36	1,48E-01	0,58
SCOC	0,58	0,01	0,84	1,16E-05	29,35
SCP2	0,30	0,23	0,81	3,91E-05	18,39
SCRN3	0,49	0,04	0,60	8,62E-03	4,01
SEC22A	0,43	0,07	0,73	5,64E-04	9,93
SENP6	0,45	0,06	0,74	4,31E-04	10,20
SENP7	0,44	0,07	0,72	7,30E-04	11,26

Tabela suplementar 10 - Genes contidos no módulo Darkturquoise da pituitária
(continuação).

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
SEPT7	0,56	0,02	0,95	1,06E-09	70,98
SERBP1	0,34	0,17	0,82	3,43E-05	28,68
SGCB	0,34	0,17	0,80	5,82E-05	20,17
SH3BGRL	0,26	0,30	0,77	1,81E-04	17,14
SHLD3	0,44	0,07	0,71	1,04E-03	8,53
SHOC2	0,45	0,06	0,94	6,00E-09	63,35
SIPA1	-0,28	0,25	-0,46	5,46E-02	1,14
SIRT1	0,29	0,24	0,76	2,86E-04	13,05
SIRT6	0,56	0,02	0,44	6,49E-02	0,98
SLC1A3	0,51	0,03	0,59	9,88E-03	4,37
SLC24A5	0,35	0,16	0,86	3,75E-06	32,73
SLC25A24	0,38	0,12	0,62	5,64E-03	5,33
SLC25A32	0,49	0,04	0,79	9,54E-05	17,70
SLC30A7	0,22	0,38	0,74	4,46E-04	13,76
SLC35A5	0,17	0,50	0,73	5,18E-04	11,38
SLC35F5	0,52	0,03	0,90	4,52E-07	45,62
SLC38A6	0,37	0,13	0,52	2,83E-02	1,70
SLC4A11	0,31	0,22	0,49	3,69E-02	1,56
SLC9A5	0,22	0,38	0,50	3,41E-02	1,23
SLC9A6	0,35	0,15	0,90	2,87E-07	46,92
SMAD1	0,29	0,24	0,61	7,31E-03	3,85
SMAD5	0,38	0,12	0,88	1,32E-06	37,43
SMARCE1	0,43	0,08	0,83	2,12E-05	25,83
SMC4	0,45	0,06	0,79	9,90E-05	20,37
SMC6	0,33	0,18	0,82	2,57E-05	24,49
SNX18	0,47	0,05	0,69	1,38E-03	6,61
SNX24	0,48	0,04	0,63	5,43E-03	3,96
SNX6	0,47	0,05	0,89	7,38E-07	38,92
SOX21	0,32	0,20	0,60	9,09E-03	3,62
SPCS2	0,26	0,29	0,82	3,40E-05	22,30
SPCS3	0,27	0,28	0,78	1,31E-04	19,05
SPIN1	0,40	0,10	0,91	1,22E-07	41,89
SPRYD4	0,21	0,41	0,56	1,47E-02	3,26
SRP14	0,43	0,07	0,79	9,65E-05	18,06
SRPK1	0,15	0,56	0,80	6,59E-05	25,31
SSX2IP	0,20	0,42	0,76	2,53E-04	16,92
ST3GAL6	0,58	0,01	0,72	8,33E-04	11,23
STAG2	0,41	0,09	0,87	2,54E-06	42,44
STARD7	0,60	0,01	0,75	3,21E-04	12,05
STK3	0,26	0,31	0,78	1,14E-04	20,08
STMN2	0,13	0,62	0,48	4,44E-02	1,42
STRN3	0,37	0,13	0,83	2,45E-05	27,42
STX12	0,52	0,03	0,70	1,19E-03	8,65
STX7	0,55	0,02	0,92	6,95E-08	60,52
STXBP3	0,46	0,05	0,76	2,17E-04	14,32
SULT2B1	0,17	0,50	0,38	1,21E-01	0,56
SUMO2	0,41	0,09	0,57	1,38E-02	2,43
SUPT4H1	0,36	0,14	0,54	2,20E-02	2,90
SUSD3	-0,45	0,06	-0,44	6,74E-02	1,08
SUV39H2	0,40	0,10	0,71	1,07E-03	6,73
SYNPR	0,35	0,15	0,78	1,56E-04	17,85
TAF13	0,46	0,05	0,82	3,31E-05	27,21
TAF15	0,60	0,01	0,72	8,31E-04	8,45
TAF7	0,47	0,05	0,63	5,42E-03	3,76
TAF9	0,37	0,13	0,82	3,76E-05	23,73
TAZ	0,25	0,31	0,36	1,42E-01	0,78
TBC1D19	0,34	0,17	0,72	6,96E-04	10,61
TBC1D32	0,36	0,15	0,76	2,62E-04	18,55
TBCC	0,55	0,02	0,49	4,05E-02	1,17
TBPL1	0,01	0,98	0,49	4,13E-02	1,26
TCEA1	0,35	0,15	0,85	7,36E-06	32,68
TDP2	0,25	0,32	0,63	5,40E-03	4,83

Tabela suplementar 10 - Genes contidos no módulo Darkturquoise da pituitária
(continuação).

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
TERF1	0,52	0,03	0,88	1,75E-06	33,88
TEX30	0,05	0,84	0,26	2,92E-01	0,18
TFB2M	0,43	0,07	0,90	3,31E-07	43,59
TGDS	0,58	0,01	0,54	2,09E-02	1,70
TIFA	0,56	0,02	0,49	3,93E-02	0,95
TIGD7	0,09	0,72	0,65	3,28E-03	5,66
TIMM9	0,43	0,07	0,76	2,88E-04	14,07
TINAGL1	0,39	0,11	0,48	4,55E-02	1,17
TM6SF1	0,24	0,35	0,72	7,82E-04	9,93
TM9SF2	0,40	0,10	0,92	5,44E-08	47,59
TM9SF3	0,53	0,03	0,96	5,09E-10	59,32
TMBIM4	0,48	0,04	0,88	1,20E-06	42,93
TMED5	0,15	0,56	0,88	1,73E-06	40,69
TMED7	0,33	0,18	0,90	3,92E-07	48,35
TMEM126B	0,49	0,04	0,68	1,88E-03	7,48
TMEM128	0,39	0,11	0,75	3,59E-04	12,85
TMEM150C	-0,02	0,92	0,49	3,92E-02	1,42
TMEM167A	0,29	0,25	0,80	8,01E-05	16,91
TMEM167B	0,37	0,13	0,76	2,62E-04	15,21
TMEM168	0,48	0,05	0,78	1,33E-04	15,74
TMEM183A	0,33	0,18	0,83	2,41E-05	23,46
TMEM184C	0,38	0,12	0,88	1,35E-06	40,79
TMEM251	0,41	0,09	0,66	2,97E-03	6,02
TMEM30A	0,29	0,25	0,81	3,84E-05	24,20
TMEM35A	-0,12	0,63	0,46	5,62E-02	1,04
TMEM43	0,29	0,24	0,70	1,24E-03	8,84
TMEM50B	0,49	0,04	0,89	5,52E-07	46,54
TMEM60	0,30	0,22	0,62	6,26E-03	4,47
TMPO	0,45	0,06	0,65	3,58E-03	4,92
TMX1	0,41	0,09	0,82	2,80E-05	23,52
TOMM70	0,46	0,05	0,89	8,33E-07	42,45
TPD52	0,64	4,09E-03	0,84	1,16E-05	26,04
TPMT	0,38	0,12	0,75	3,12E-04	10,60
TRAPPC6B	0,59	0,01	0,77	1,66E-04	13,72
TRDMT1	0,60	0,01	0,76	2,60E-04	12,55
TRIT1	0,35	0,16	0,60	8,44E-03	3,47
TRMT1L	0,22	0,39	0,73	5,20E-04	13,01
TRNT1	0,56	0,02	0,91	1,08E-07	45,71
TSN	0,40	0,10	0,75	3,22E-04	14,93
TSPAN1	0,28	0,27	0,61	7,03E-03	3,37
TSPAN13	0,51	0,03	0,91	2,05E-07	43,16
TSR2	0,33	0,18	0,58	1,14E-02	3,37
TUSC3	0,13	0,60	0,68	1,89E-03	6,86
TWF1	0,38	0,12	0,86	4,72E-06	33,40
TXNDC9	0,29	0,23	0,74	4,30E-04	12,13
TYW5	0,12	0,63	0,53	2,29E-02	2,54
UBA5	0,39	0,11	0,84	1,60E-05	36,44
UBE2K	0,21	0,41	0,80	7,16E-05	27,06
UBE2V2	0,57	0,01	0,87	3,15E-06	27,18
UBE2W	0,37	0,13	0,91	1,46E-07	56,63
UBE3A	0,50	0,04	0,95	2,03E-09	61,98
UBL3	0,31	0,21	0,79	1,09E-04	23,47
UBLCP1	0,68	2,02E-03	0,84	1,15E-05	27,82
UEVLD	0,15	0,55	0,62	6,51E-03	5,39
URI1	0,52	0,03	0,89	1,06E-06	36,03
UROS	-0,13	0,60	-0,41	8,90E-02	0,40
USP1	0,55	0,02	0,89	6,52E-07	38,48
USP10	0,45	0,06	0,85	9,38E-06	35,22
USP33	0,46	0,05	0,81	4,07E-05	24,74
VEZT	0,29	0,25	0,78	1,36E-04	16,15
VLDLR	0,39	0,11	0,47	4,98E-02	1,01
VMA21	0,57	0,01	0,87	3,55E-06	39,69

Tabela suplementar 10 - Genes contidos no módulo Darkturquoise da pituitária
(continuação).

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
VPS35	0,54	0,02	0,93	1,45E-08	54,33
VPS4A	0,24	0,33	0,62	5,60E-03	3,97
VPS4B	0,51	0,03	0,89	5,50E-07	42,42
VPS50	0,59	0,01	0,74	4,70E-04	9,74
VSTM2A	0,15	0,55	0,66	3,02E-03	6,53
VTA1	0,47	0,05	0,87	2,43E-06	32,39
VTI1B	0,24	0,35	0,66	2,75E-03	6,09
WASHC3	0,41	0,09	0,67	2,29E-03	6,49
WASL	0,32	0,19	0,84	1,15E-05	36,60
WBP4	0,32	0,20	0,53	2,37E-02	2,38
WDR89	0,50	0,04	0,76	2,28E-04	13,42
WRB	0,48	0,04	0,83	2,33E-05	21,94
XPA	0,12	0,63	0,59	1,05E-02	3,52
XRCC5	0,57	0,01	0,59	1,06E-02	2,94
YEATS4	0,11	0,68	0,53	2,37E-02	1,72
YIPF4	0,59	0,01	0,93	2,54E-08	52,56
YIPF5	0,51	0,03	0,91	1,07E-07	41,06
YME1L1	0,43	0,07	0,82	3,53E-05	26,36
YWHAB	0,45	0,06	0,84	1,30E-05	28,13
ZBTB17	0,15	0,55	0,54	1,95E-02	1,84
ZBTB80S	0,49	0,04	0,63	4,66E-03	3,45
ZC3H14	0,49	0,04	0,73	6,55E-04	11,32
ZFAND3	0,59	0,01	0,76	2,34E-04	12,30
ZFYVE9	0,45	0,06	0,84	1,25E-05	29,83
ZMYM1	0,50	0,04	0,82	2,90E-05	30,98
ZMYM5	0,46	0,06	0,86	5,08E-06	32,73
ZMYND11	0,35	0,15	0,89	7,41E-07	44,64
ZNF133	0,39	0,11	0,52	2,69E-02	1,79
ZNF280D	0,55	0,02	0,91	1,85E-07	39,89
ZNF354A	0,36	0,14	0,65	3,43E-03	5,77
ZNF527	0,62	0,01	0,76	2,21E-04	12,04
ZNF569	0,61	0,01	0,76	2,22E-04	14,10
ZNF644	0,40	0,10	0,90	3,49E-07	51,84
ZNF667	0,40	0,10	0,63	5,31E-03	4,33
ZNF746	0,64	4,00E-03	0,43	7,27E-02	0,79
ZNF770	0,31	0,21	0,74	5,05E-04	12,43
ZUP1	0,63	4,88E-03	0,70	1,17E-03	7,31
ZW10	0,53	0,02	0,82	3,11E-05	24,83

Tabela suplementar 11 - Genes contidos no módulo Lightsteelblue1 da pituitária.

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
ADSS	0,51	0,03	0,87	2,03E-06	6,04
AGK	0,49	0,04	0,70	1,31E-03	0,85
AK8	0,11	0,66	-0,34	1,65E-01	0,08
ANKRD34C	0,16	0,54	0,51	2,93E-02	0,14
ARFIP2	0,09	0,72	0,43	7,60E-02	0,12
ARFRP1	0,43	0,07	0,72	7,37E-04	1,52
ASIC1	-0,12	0,65	-0,56	1,51E-02	0,36
ATRIP	0,44	0,07	0,82	2,89E-05	2,48
CAVIN2	-0,29	0,24	-0,41	9,13E-02	0,10
CAVIN3	0,52	0,03	0,34	1,74E-01	0,03
CCT5	0,49	0,04	0,90	2,95E-07	8,11
CCT6A	0,49	0,04	0,93	2,22E-08	9,12
CEP295	0,14	0,58	0,81	4,36E-05	4,16
CPNE2	0,59	0,01	0,57	1,45E-02	0,34
CTNBL1	0,58	0,01	0,63	5,35E-03	0,77
CWC15	0,37	0,13	0,85	7,83E-06	4,88
DNAJA3	0,42	0,08	0,84	1,02E-05	5,08
EIPR1	-0,05	0,85	0,68	1,99E-03	0,84
ENSBTAG000000000801	0,53	0,02	0,84	1,32E-05	5,22
ENSBTAG000000002051	-0,16	0,52	-0,79	9,66E-05	2,66
ENSBTAG000000003743	0,28	0,27	0,36	1,43E-01	0,12
ENSBTAG0000000030384	0,30	0,23	0,92	7,71E-08	5,97
ENSBTAG0000000032057	-0,11	0,66	-0,44	6,63E-02	0,22
ENSBTAG0000000045888	0,28	0,26	0,64	4,30E-03	0,58
FAM118B	-0,12	0,63	0,54	2,13E-02	0,31
GAS8	-0,28	0,26	-0,68	2,06E-03	0,64
GFM2	0,56	0,02	0,86	4,57E-06	5,03
GLUD1	0,58	0,01	0,83	2,51E-05	5,14
GNL3	0,33	0,19	0,91	1,07E-07	6,36
GPR162	-0,04	0,88	-0,61	7,46E-03	0,67
GPR176	-0,40	0,10	-0,54	2,20E-02	0,56
HACE1	0,47	0,05	0,83	1,68E-05	5,53
HIBCH	0,45	0,06	0,86	3,93E-06	4,15
HSPA14	0,47	0,05	0,91	1,45E-07	8,15
HSPBP1	0,19	0,46	0,71	9,28E-04	1,41
IMP4	0,40	0,10	0,83	1,83E-05	2,75
INSIG1	-0,03	0,91	-0,47	4,79E-02	0,31
INTS10	0,38	0,12	0,78	1,37E-04	1,82
IRF8	-0,08	0,74	-0,59	1,06E-02	0,51
LIN52	0,31	0,22	0,85	8,35E-06	4,11
LTV1	0,33	0,17	0,89	7,70E-07	6,17
LYSMD1	0,51	0,03	0,92	9,24E-08	8,27
METAP2	0,50	0,03	0,89	8,30E-07	7,34
MPC2	0,56	0,02	0,84	1,31E-05	4,42
MRM3	0,46	0,06	0,77	1,63E-04	2,20
MRPL32	0,10	0,70	0,71	9,58E-04	1,97
MRTO4	0,19	0,45	0,90	4,76E-07	6,02
MT1E	-0,12	0,64	0,70	1,14E-03	1,76
NCDN	0,43	0,08	0,61	7,22E-03	0,94
NDUFAF1	0,33	0,18	0,87	2,33E-06	6,89
NDUFV3	0,28	0,25	0,81	5,24E-05	3,94
NMD3	0,62	0,01	0,78	1,25E-04	3,27
NR2C2AP	0,01	0,98	0,83	1,99E-05	4,06
NSUN5	0,27	0,27	0,66	2,77E-03	0,51
NT5C3B	0,21	0,41	0,67	2,45E-03	0,81
NUP88	0,33	0,18	0,83	2,16E-05	4,78
PACRGL	0,29	0,24	0,60	8,07E-03	0,48
PDCD2	0,42	0,08	0,70	1,18E-03	1,18
PGAM5	0,33	0,17	0,74	4,47E-04	1,61
POLR1B	0,42	0,08	0,88	1,20E-06	4,68
POLR1C	0,31	0,21	0,73	6,38E-04	1,04
PPID	0,40	0,10	0,89	6,83E-07	5,46
PPP4C	0,18	0,47	0,71	9,22E-04	1,32

Tabela suplementar 11 - Genes contidos no módulo Lightsteelblue1 da pituitária
(continuação).

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
PUM3	0,27	0,29	0,81	5,31E-05	3,06
RCN3	-0,27	0,28	-0,77	2,07E-04	2,59
RIPPLY2	0,27	0,28	0,62	5,78E-03	0,79
RNF8	0,49	0,04	0,81	4,45E-05	5,53
RPAP2	0,47	0,05	0,79	9,82E-05	2,57
RPP38	0,19	0,44	0,59	9,75E-03	0,35
RPUSD3	0,02	0,95	0,63	5,10E-03	0,70
SCLT1	0,49	0,04	0,92	4,06E-08	7,45
SESNI	0,33	0,19	0,78	1,22E-04	2,64
SNRNP40	0,51	0,03	0,83	2,18E-05	3,62
SNW1	0,38	0,11	0,89	9,83E-07	7,14
SOBP	-0,14	0,57	-0,63	5,40E-03	0,85
SRPRB	0,42	0,08	0,85	8,05E-06	5,10
STOML3	-0,39	0,11	-0,46	5,66E-02	0,12
SURF6	0,17	0,50	0,60	7,92E-03	0,72
SYT17	-0,27	0,28	-0,63	4,96E-03	0,90
TEFM	0,33	0,18	0,93	1,36E-08	7,62
TIPIN	0,44	0,07	0,84	1,15E-05	4,47
TRMU	0,22	0,38	0,70	1,12E-03	0,82
UQCRC1	0,38	0,12	0,68	1,95E-03	1,17
UQCRH	-0,21	0,41	-0,59	1,05E-02	0,35
VWA5B2	-0,27	0,28	-0,76	2,28E-04	2,14
WDR46	0,33	0,18	0,63	5,54E-03	1,06
WDR70	0,38	0,12	0,75	2,96E-04	1,82
WFIKKN1	-0,11	0,66	-0,44	6,48E-02	0,09
WLS	0,31	0,21	0,71	9,18E-04	1,23
YARS	0,27	0,29	0,87	3,01E-06	4,54
ZCCHC7	0,16	0,52	0,65	3,26E-03	0,52
ZNF132	0,66	2,73E-03	0,76	2,56E-04	2,46
ZNHIT6	0,37	0,13	0,79	9,67E-05	2,56

Tabela suplementar 12 - Genes contidos no módulo Plum1 da pituitária.

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
AAR2	0,34	0,17	0,79	9,61E-05	3,11
ALK	0,32	0,20	0,71	9,94E-04	1,85
ANKRD42	0,12	0,63	0,72	6,68E-04	2,26
ANKRD45	0,52	0,03	0,68	2,02E-03	1,10
ANXA11	0,56	0,01	0,68	1,98E-03	1,61
ASH2L	0,12	0,63	0,77	1,79E-04	3,78
ATXN7L2	0,05	0,86	0,79	1,06E-04	2,46
BATF3	-0,07	0,80	0,56	1,67E-02	0,53
BHLHA15	0,15	0,54	0,62	6,57E-03	0,49
BLCAP	0,55	0,02	0,74	4,23E-04	2,47
BOP1	0,32	0,19	0,80	6,74E-05	3,79
C18H19orf12	0,48	0,05	0,47	5,03E-02	0,36
CAV2	0,29	0,24	0,83	2,22E-05	4,97
CBX7	0,23	0,35	0,58	1,08E-02	0,68
CCDC97	0,36	0,14	0,69	1,51E-03	1,04
CEP41	0,02	0,94	0,53	2,24E-02	0,82
CGREF1	-0,35	0,16	-0,58	1,20E-02	0,42
CHL1	0,39	0,11	0,78	1,33E-04	3,43
CLPX	0,31	0,21	0,80	5,90E-05	3,94
CNOT2	0,51	0,03	0,88	1,26E-06	6,27
DBR1	0,53	0,02	0,79	9,99E-05	2,95
DDX20	0,43	0,07	0,88	1,54E-06	6,24
DDX28	0,48	0,04	0,85	6,79E-06	5,37
DDX55	0,50	0,03	0,79	1,09E-04	2,75
DEPDC7	0,34	0,16	0,87	3,56E-06	5,50
DNAH7	0,26	0,30	0,86	3,77E-06	4,92
DOCK10	0,27	0,29	0,87	2,34E-06	6,17
DOK1	0,24	0,34	0,73	5,27E-04	1,61
DPH2	0,21	0,41	0,85	6,76E-06	5,66
EDC3	0,19	0,44	0,83	2,01E-05	5,43
EI24	0,32	0,19	0,92	6,94E-08	8,08
EIF3L	0,09	0,73	0,77	2,11E-04	3,08
EIF4A2	0,43	0,08	0,74	4,81E-04	2,87
ELOVL6	0,33	0,19	0,74	4,25E-04	2,40
ENSBTAG00000007105	0,33	0,18	0,77	2,04E-04	3,16
ENSBTAG00000008346	0,20	0,43	0,84	1,30E-05	5,17
ENSBTAG000000021433	0,46	0,05	0,88	1,36E-06	5,49
ENSBTAG000000033344	0,29	0,25	0,68	1,80E-03	1,29
ENTPD6	0,43	0,08	0,81	3,89E-05	3,98
ESS2	0,37	0,13	0,74	4,26E-04	2,42
FAM155B	0,20	0,43	0,72	6,99E-04	1,84
FAM19A1	0,35	0,16	0,48	4,56E-02	0,10
FAM222A	-0,31	0,22	-0,69	1,42E-03	1,30
FAM229B	-0,44	0,07	-0,57	1,34E-02	0,59
FARSA	0,34	0,17	0,86	5,57E-06	5,56
FXR2	0,32	0,19	0,74	4,38E-04	2,66
GEMIN4	0,44	0,07	0,81	4,01E-05	3,00
GPATCH4	0,33	0,18	0,75	3,18E-04	2,64
GREB1L	0,21	0,41	0,81	4,48E-05	4,82
GTF3C2	0,34	0,16	0,86	5,07E-06	5,21
HIF1AN	0,31	0,21	0,83	2,14E-05	5,13
HTATSF1	0,14	0,58	0,90	3,85E-07	6,88
IFI35	-0,19	0,45	-0,40	1,05E-01	0,14
ING5	0,34	0,17	0,78	1,29E-04	3,89
INTS6L	0,50	0,04	0,91	1,34E-07	7,40
KALRN	0,46	0,05	0,84	1,48E-05	5,02
KANSL2	0,34	0,17	0,85	8,32E-06	4,96
KRI1	0,33	0,18	0,77	1,75E-04	2,04
KRR1	0,43	0,07	0,87	2,37E-06	6,50
LDOC1	0,12	0,64	0,79	8,16E-05	2,69
LIPT1	0,34	0,17	0,82	2,60E-05	3,46
LRRC8D	0,48	0,05	0,86	4,86E-06	5,25
LUZP2	0,64	4,55E-03	0,61	7,52E-03	0,56

Tabela suplementar 12 - Genes contidos no módulo Plum1 da pituitária (continuação).

Gene	SG CAR	Valor de P SG CAR	FM	Valor de P FM	K
MAP6D1	0,44	0,06	0,91	1,22E-07	8,03
MFSD12	0,31	0,21	0,76	2,37E-04	2,37
MTHFD1	0,46	0,06	0,86	3,66E-06	5,20
MTPAP	0,26	0,29	0,84	1,46E-05	5,05
NEDD4	0,24	0,35	0,87	2,81E-06	5,28
NFX1	0,39	0,11	0,85	6,51E-06	5,62
NUP54	0,33	0,19	0,76	2,55E-04	2,95
ORC6	0,10	0,68	0,71	9,72E-04	1,90
PARP16	0,35	0,15	0,43	7,39E-02	0,13
PI4K2B	0,14	0,58	0,62	6,30E-03	1,02
PI4KB	0,22	0,37	0,75	3,29E-04	2,16
PIP5K1B	0,29	0,25	0,69	1,63E-03	2,07
PITRM1	0,38	0,12	0,91	1,50E-07	7,25
PKP4	0,33	0,19	0,78	1,32E-04	3,47
POLRMT	0,45	0,06	0,80	7,62E-05	3,60
PPM1G	0,42	0,08	0,72	7,16E-04	2,34
PPP1R8	0,34	0,17	0,79	1,02E-04	3,27
PUF60	0,30	0,23	0,79	8,56E-05	3,68
PWWP2A	0,42	0,08	0,84	1,10E-05	5,11
PXYLP1	0,22	0,39	0,73	6,42E-04	1,59
R3HCC1L	0,44	0,07	0,85	8,85E-06	5,00
RAD23A	0,23	0,36	0,54	2,21E-02	1,20
RF00560	0,03	0,91	0,46	5,68E-02	0,08
RUVBL2	0,46	0,05	0,64	4,08E-03	2,16
SCRN2	0,22	0,37	0,55	1,86E-02	0,28
SDAD1	0,60	0,01	0,91	1,23E-07	7,38
SEPT9	0,40	0,10	0,86	4,33E-06	4,97
SF3A3	0,32	0,20	0,81	4,14E-05	3,84
SLC12A8	0,06	0,80	-0,43	7,31E-02	0,19
SLC25A13	-0,55	0,02	-0,62	6,35E-03	0,78
TAP1	-0,48	0,04	-0,63	4,86E-03	0,72
TIGAR	0,29	0,25	0,69	1,44E-03	1,35
TMED6	0,45	0,06	0,80	5,71E-05	4,09
TMEM237	0,30	0,22	0,88	1,22E-06	5,96
TRIM39-RPP21	0,42	0,08	0,82	3,61E-05	4,41
UNC5B	0,36	0,14	0,77	1,68E-04	3,75
WDR91	0,52	0,03	0,88	1,21E-06	5,75
XKR7	0,27	0,29	0,74	3,91E-04	2,46
ZNF331	0,37	0,14	0,96	1,14E-10	11,12
ZNF786	0,32	0,20	0,68	1,91E-03	1,39

Tabela suplementar 13 - Enriquecimento funcional (STRING) dos genes contidos no módulo Darkturquoise associado ao consumo alimentar residual na pituitária.

ID	Nome	Genes	FDR
GO:0008104	<i>protein localization</i>	45	9,81E-08
GO:0033036	<i>macromolecule localization</i>	48	2,23E-07
GO:0008150	<i>biological_process</i>	188	4,96E-07
GO:0043170	<i>macromolecule metabolic process</i>	107	4,96E-07
GO:0008152	<i>metabolic process</i>	146	6,23E-07
GO:0044260	<i>cellular macromolecule metabolic process</i>	97	1,70E-06
GO:0044237	<i>cellular metabolic process</i>	120	4,10E-06
GO:0044238	<i>primary metabolic process</i>	122	4,92E-06
GO:0071704	<i>organic substance metabolic process</i>	125	7,11E-06
GO:0009987	<i>cellular process</i>	161	9,99E-06
GO:0050794	<i>regulation of cellular process</i>	105	9,99E-06
GO:0045184	<i>establishment of protein localization</i>	35	1,01E-05
GO:0015031	<i>protein transport</i>	34	1,03E-05
GO:0065007	<i>biological regulation</i>	115	1,44E-05
GO:0071702	<i>organic substance transport</i>	42	2,01E-05
GO:0050789	<i>regulation of biological process</i>	109	2,05E-05
GO:0034641	<i>cellular nitrogen compound metabolic process</i>	80	3,18E-05
GO:0006139	<i>nucleobase-containing compound metabolic process</i>	67	3,85E-05
GO:0090304	<i>nucleic acid metabolic process</i>	59	4,40E-05
GO:0006807	<i>nitrogen compound metabolic process</i>	83	1,05E-04
GO:0046483	<i>heterocycle metabolic process</i>	68	1,05E-04
GO:0006725	<i>cellular aromatic compound metabolic process</i>	68	1,27E-04
GO:1901360	<i>organic cyclic compound metabolic process</i>	70	2,04E-04
GO:0034613	<i>cellular protein localization</i>	26	3,86E-04
GO:0043412	<i>macromolecule modification</i>	43	3,86E-04
GO:0060255	<i>regulation of macromolecule metabolic process</i>	65	4,58E-04
GO:0019941	<i>modification-dependent protein catabolic process</i>	16	5,21E-04
GO:0051179	<i>localization</i>	67	5,92E-04
GO:0044763	<i>single-organism cellular process</i>	121	7,83E-04
GO:0044249	<i>cellular biosynthetic process</i>	66	9,77E-04
GO:0006511	<i>ubiquitin-dependent protein catabolic process</i>	15	1,23E-03
GO:0051234	<i>establishment of localization</i>	59	1,30E-03
GO:0080090	<i>regulation of primary metabolic process</i>	63	1,30E-03
GO:0006810	<i>transport</i>	58	1,35E-03
GO:0019222	<i>regulation of metabolic process</i>	72	1,38E-03
GO:1901576	<i>organic substance biosynthetic process</i>	66	1,87E-03
GO:0010256	<i>endomembrane system organization</i>	13	2,59E-03
GO:0044265	<i>cellular macromolecule catabolic process</i>	19	2,77E-03
GO:0044257	<i>cellular protein catabolic process</i>	16	2,89E-03
GO:0031323	<i>regulation of cellular metabolic process</i>	63	3,13E-03
GO:0061512	<i>protein localization to cilium</i>	4	3,26E-03
GO:0016070	<i>RNA metabolic process</i>	46	4,36E-03
GO:0034654	<i>nucleobase-containing compound biosynthetic process</i>	39	5,27E-03
GO:0051641	<i>cellular localization</i>	33	5,32E-03
GO:0044699	<i>single-organism process</i>	131	6,67E-03
GO:0043161	<i>proteasome-mediated ubiquitin-dependent protein catabolic process</i>	11	8,13E-03
GO:0009059	<i>macromolecule biosynthetic process</i>	50	8,65E-03
GO:0019438	<i>aromatic compound biosynthetic process</i>	40	8,91E-03
GO:0042493	<i>response to drug</i>	8	1,02E-02
GO:0006464	<i>cellular protein modification process</i>	36	1,08E-02
GO:0010468	<i>regulation of gene expression</i>	46	1,09E-02
GO:0034645	<i>cellular macromolecule biosynthetic process</i>	49	1,09E-02
GO:0019538	<i>protein metabolic process</i>	57	1,18E-02
GO:0051171	<i>regulation of nitrogen compound metabolic process</i>	46	1,23E-02
GO:0018130	<i>heterocycle biosynthetic process</i>	39	1,44E-02
GO:0006997	<i>nucleus organization</i>	5	1,61E-02
GO:0016192	<i>vesicle-mediated transport</i>	22	1,61E-02
GO:0048518	<i>positive regulation of biological process</i>	55	1,65E-02
GO:0006796	<i>phosphate-containing compound metabolic process</i>	31	1,72E-02
GO:0009889	<i>regulation of biosynthetic process</i>	45	2,02E-02
GO:0019219	<i>regulation of nucleobase-containing compound metabolic process</i>	42	2,28E-02
GO:0031326	<i>regulation of cellular biosynthetic process</i>	44	2,38E-02

Tabela suplementar 13 - Enriquecimento funcional (STRING) dos genes contidos no módulo Darkturquoise associado ao consumo alimentar residual na pituitária (continuação).

ID	Nome	Genes	FDR
GO:0044271	<i>cellular nitrogen compound biosynthetic process</i>	48	2,38E-02
GO:0044087	<i>regulation of cellular component biogenesis</i>	14	2,86E-02
GO:0010556	<i>regulation of macromolecule biosynthetic process</i>	42	2,89E-02
GO:0044267	<i>cellular protein metabolic process</i>	48	3,28E-02
GO:0033365	<i>protein localization to organelle</i>	12	3,32E-02
GO:0016043	<i>cellular component organization</i>	55	3,62E-02
GO:0030497	<i>fatty acid elongation</i>	3	3,88E-02
GO:0050821	<i>protein stabilization</i>	6	4,05E-02
GO:0032774	<i>RNA biosynthetic process</i>	31	4,20E-02
GO:0006793	<i>phosphorus metabolic process</i>	30	4,26E-02
GO:1901362	<i>organic cyclic compound biosynthetic process</i>	39	4,26E-02
GO:0044248	<i>cellular catabolic process</i>	24	4,57E-02
GO:2000112	<i>regulation of cellular macromolecule biosynthetic process</i>	40	4,58E-02
GO:0003674	<i>molecular function</i>	185	5,74E-09
GO:0003824	<i>catalytic activity</i>	102	4,03E-06
GO:0005488	<i>binding</i>	130	6,18E-05
GO:1901363	<i>heterocyclic compound binding</i>	82	5,71E-04
GO:0097159	<i>organic cyclic compound binding</i>	82	7,38E-04
GO:0016787	<i>hydrolase activity</i>	47	3,72E-03
GO:0018812	<i>3-hydroxyacyl-CoA dehydratase activity</i>	3	1,21E-02
GO:0003676	<i>nucleic acid binding</i>	50	2,39E-02
GO:0043167	<i>ion binding</i>	81	2,39E-02
GO:0016818	<i>hydrolase activity, acting on acid anhydrides, in phosphorus-containing anhydrides</i>	19	4,97E-02
GO:0017076	<i>purine nucleotide binding</i>	34	4,97E-02
GO:0032550	<i>purine ribonucleoside binding</i>	33	4,97E-02
GO:0035639	<i>purine ribonucleoside triphosphate binding</i>	33	4,97E-02
GO:0043227	<i>membrane-bounded organelle</i>	195	2,19E-19
GO:0043231	<i>intracellular membrane-bounded organelle</i>	184	4,73E-19
GO:0043229	<i>intracellular organelle</i>	189	3,02E-17
GO:0043226	<i>organelle</i>	193	2,05E-16
GO:0044424	<i>intracellular part</i>	202	2,05E-16
GO:0005623	<i>cell</i>	216	3,18E-16
GO:0044464	<i>cell part</i>	215	3,42E-16
GO:0005622	<i>intracellular</i>	203	5,97E-16
GO:0005737	<i>cytoplasm</i>	181	1,98E-14
GO:0005575	<i>cellular_component</i>	224	6,78E-14
GO:0044444	<i>cytoplasmic part</i>	130	8,05E-11
GO:0044446	<i>intracellular organelle part</i>	126	6,43E-10
GO:0044422	<i>organelle part</i>	127	1,37E-09
GO:0012505	<i>endomembrane system</i>	70	5,48E-09
GO:0098588	<i>bounding membrane of organelle</i>	55	2,35E-08
GO:0005634	<i>nucleus</i>	98	3,30E-08
GO:0016020	<i>membrane</i>	122	3,26E-07
GO:0031090	<i>organelle membrane</i>	66	3,40E-06
GO:0031224	<i>intrinsic component of membrane</i>	78	3,06E-05
GO:0016021	<i>integral component of membrane</i>	76	4,26E-05
GO:0031988	<i>membrane-bounded vesicle</i>	59	8,76E-05
GO:0043232	<i>intracellular non-membrane-bounded organelle</i>	64	8,76E-05
GO:0032991	<i>macromolecular complex</i>	81	1,10E-04
GO:0005769	<i>early endosome</i>	11	1,16E-04
GO:0044425	<i>membrane part</i>	87	1,28E-04
GO:0043234	<i>protein complex</i>	68	2,84E-04
GO:0005768	<i>endosome</i>	20	2,95E-04
GO:0005794	<i>Golgi apparatus</i>	28	2,96E-04
GO:0031981	<i>nuclear lumen</i>	47	4,30E-04
GO:0070062	<i>extracellular exosome</i>	46	1,44E-03
GO:0070013	<i>intracellular organelle lumen</i>	53	1,45E-03
GO:0031974	<i>membrane-enclosed lumen</i>	54	1,59E-03
GO:0044428	<i>nuclear part</i>	49	2,03E-03
GO:0005654	<i>nucleoplasm</i>	36	2,06E-03

Tabela suplementar 13 - Enriquecimento funcional (STRING) dos genes contidos no módulo Darkturquoise associado ao consumo alimentar residual na pituitária (continuação).

ID	Nome	Genes	FDR
GO:0005730	<i>nucleolus</i>	21	2,48E-03
GO:0098805	<i>whole membrane</i>	33	2,76E-03
GO:0005789	<i>endoplasmic reticulum membrane</i>	22	3,76E-03
GO:0042175	<i>nuclear outer membrane-endoplasmic reticulum membrane network</i>	22	4,28E-03
GO:0005783	<i>endoplasmic reticulum</i>	29	7,22E-03
GO:0044432	<i>endoplasmic reticulum part</i>	23	7,53E-03
GO:0044440	<i>endosomal part</i>	11	7,98E-03
GO:0005773	<i>vacuole</i>	14	2,34E-02
GO:0008250	<i>oligosaccharyltransferase complex</i>	3	2,34E-02
GO:0008287	<i>protein serine/threonine phosphatase complex</i>	4	2,34E-02
GO:0010008	<i>endosome membrane</i>	10	2,34E-02
GO:0035097	<i>histone methyltransferase complex</i>	4	2,34E-02
GO:0070971	<i>endoplasmic reticulum exit site</i>	2	2,34E-02
GO:0071944	<i>cell periphery</i>	47	2,34E-02
GO:1990391	<i>DNA repair complex</i>	3	2,34E-02
GO:0042995	<i>cell projection</i>	23	2,94E-02
GO:0005770	<i>late endosome</i>	8	3,08E-02
GO:0005669	<i>transcription factor TFIIID complex</i>	3	3,28E-02
GO:0072546	<i>ER membrane protein complex</i>	3	3,28E-02
GO:0016023	<i>cytoplasmic membrane-bounded vesicle</i>	20	3,29E-02
GO:0005764	<i>lysosome</i>	12	4,12E-02
GO:0044427	<i>chromosomal part</i>	14	4,14E-02
GO:0044451	<i>nucleoplasm part</i>	15	4,14E-02
GO:0005739	<i>mitochondrion</i>	38	4,52E-02
GO:0005886	<i>plasma membrane</i>	44	4,98E-02
bta3022	<i>Basal transcription factors</i>	9	2,12E-03
bta3420	<i>Nucleotide excision repair</i>	8	1,00E-02

Tabela suplementar 14 - Genes contidos no módulo Grey da adrenal.

Gene	SG CA	Valor de P SG CA	FM	Valor de P FM	K
C14H8orf76	-0,44	0,10	-0,24	0,39	0,14
C17H22orf39	0,20	0,47	0,36	0,19	0,12
CSRP1	0,76	9,93E-04	0,58	0,02	0,21
CYP2D14	-0,26	0,36	0,19	0,50	0,08
EGR1	-0,28	0,31	-0,67	0,01	0,25
ENSBTAG00000024407	0,12	0,68	-0,33	0,23	0,38
ENSBTAG00000037925	-0,40	0,14	-0,73	1,88E-03	0,31
ENSBTAG00000046595	0,59	0,02	0,68	0,01	0,35
ENSBTAG00000046974	-0,28	0,32	-0,34	0,22	0,03
FBLIM1	0,66	0,01	0,69	4,14E-03	0,25
GATD1	-0,02	0,95	0,39	0,15	0,06
GDF11	-0,34	0,22	0,03	0,91	0,17
GZMB	0,50	0,06	0,53	0,04	0,27
HIP1	-0,50	0,06	-0,48	0,07	0,09
LURAP1L	-0,22	0,43	0,00	0,99	0,02
MYPOP	0,53	0,04	0,63	0,01	0,08
NDUFS5	0,02	0,95	0,32	0,25	0,09
NTAN1	-0,46	0,08	-0,82	1,99E-04	0,56
NTS	-0,27	0,34	-0,38	0,16	0,16
PPM1H	0,40	0,14	0,62	0,01	0,16
PPP1R12C	0,09	0,74	0,13	0,66	0,18
PPP1R14A	0,43	0,11	0,25	0,37	0,13
PTMS	-0,17	0,54	0,36	0,19	0,07
PUSL1	-0,02	0,95	-0,54	0,04	0,60
RF00231	-0,01	0,97	-0,49	0,06	0,71
RF00340	0,12	0,67	0,40	0,14	0,21
RF00403	-0,59	0,02	-0,73	2,17E-03	0,50
RFWD3	-0,02	0,95	-0,45	0,10	0,08
SIRT5	-0,24	0,38	-0,24	0,38	0,04
SNX8	0,19	0,50	0,16	0,57	0,08
SOD3	-0,34	0,21	-0,21	0,46	0,03
SPP1	0,80	2,96E-04	0,70	3,89E-03	0,20
TFPT	-0,05	0,86	0,01	0,98	0,07

Tabela suplementar 15 – Sítios de ligação de miRNA previstos em lncRNA diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar.

lncRNA	Número de miRNA	miRNA	Score de alinhamento	Energia (kcal/mol)
TCONS_00000153P	6	bta-miR-11990	162	-20,95
		bta-miR-2400	162	-21,16
		bta-miR-2285bb	163	-22,16
		bta-miR-6529a	171	-31,20
		bta-miR-7865	163	-32,04
		bta-miR-2370-5p	330	-36,26
TCONS_00000165P	3	bta-miR-204	160	-20,17
		bta-miR-211	160	-20,17
		bta-miR-2375	167	-21,66
TCONS_00001372P	5	bta-miR-449c	167	-22,25
		bta-miR-320a	168	-22,29
		bta-miR-2285cu	161	-22,81
		bta-miR-12019	164	-24,75
		bta-miR-885	172	-26,21
TCONS_00001721P	7	bta-miR-224	163	-20,12
		bta-miR-10161-5p	164	-23,70
		bta-miR-485	160	-23,79
		bta-miR-12056	160	-25,83
		bta-miR-2438	163	-26,17
		bta-miR-664a	161	-28,75
		bta-miR-12010	167	-30,31
TCONS_00002325M	24	bta-miR-1271	163	-20,10
		bta-miR-2285ba	171	-20,44
		bta-miR-2369	162	-20,66
		bta-miR-129	161	-20,81
		bta-miR-129-5p	161	-20,81
		bta-miR-2285di	167	-21,43
		bta-miR-32	167	-21,94
		bta-miR-29d-3p	162	-22,04
		bta-miR-2285ar	162	-22,07
		bta-miR-29a	168	-22,26
		bta-miR-101	167	-22,52
		bta-miR-2285cv	176	-22,77
		bta-miR-2377	161	-23,30
		bta-miR-29c	163	-23,42
		bta-miR-1185	172	-24,55
		bta-miR-2285bj	171	-25,36
		bta-miR-11979	163	-26,35
		bta-miR-2895	167	-26,39
		bta-miR-2486-5p	163	-26,41
		bta-miR-764	167	-28,82
bta-miR-11977	169	-28,86		
bta-miR-2331-5p	162	-29,72		
bta-miR-2454-3p	173	-31,72		
bta-miR-2305	170	-36,66		
TCONS_00002645P	1	bta-miR-769	167	-30,89
TCONS_00003199P	17	bta-miR-2384	166	-20,25
		bta-miR-380-3p	162	-21,19
		bta-miR-34a	162	-22,58
		bta-miR-2340	160	-24,17
		bta-miR-8550	161	-25,98
		bta-miR-204	166	-26,48
		bta-miR-1225-3p	160	-26,85
		bta-miR-7180	161	-26,97
		bta-miR-2486-5p	164	-28,76
		bta-miR-12054	160	-29,57
		bta-miR-2295	163	-32,26
		bta-miR-2338	161	-32,35
		bta-miR-11972	169	-38,91
		bta-miR-2881	162	-38,96
		bta-miR-2305	166	-39,19

Tabela suplementar 15 – Sítios de ligação de miRNA previstos em lncRNA diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

lncRNA	Número de miRNA	miRNA	Score de alinhamento	Energia (kcal/mol)
TCONS_00003199P	17	bta-miR-1777a	164	-41,11
		bta-miR-664a	322	-50,43
		bta-miR-12017	162	-20,14
		bta-miR-10176-5p	160	-22,07
		bta-miR-2364	162	-22,24
		bta-miR-122	165	-22,61
		bta-miR-2346	160	-24,44
		bta-miR-1842	162	-25,85
		bta-miR-34a	168	-28,15
		bta-miR-664a	170	-30,64
		bta-miR-12053	172	-31,88
		bta-miR-149-3p	160	-32,68
		bta-miR-11981	165	-33,09
		bta-miR-671	164	-34,33
		bta-miR-7865	168	-35,93
		bta-miR-2885	160	-35,97
TCONS_00003974P	8	bta-miR-2319b	160	-20,81
		bta-miR-378b	163	-23,20
		bta-miR-543	161	-23,28
		bta-miR-2381	165	-26,53
		bta-miR-2330-5p	169	-27,46
		bta-miR-2439-5p	163	-27,52
		bta-miR-12046	166	-29,10
TCONS_00004418M	4	bta-miR-2362	339	-50,13
		bta-miR-345-5p	161	-20,58
		bta-miR-2347	164	-21,53
		bta-miR-7857-3p	168	-24,35
TCONS_00004740P	3	bta-miR-935	162	-27,22
		bta-miR-2285q	167	-23,30
		bta-miR-453	162	-24,13
TCONS_00004881P	7	bta-miR-6535	160	-24,89
		bta-miR-378c	165	-23,14
		bta-miR-378	165	-23,44
		bta-miR-2285z	172	-23,77
		bta-miR-378d	160	-23,80
		bta-miR-11974	161	-25,93
		bta-miR-2447	180	-30,47
TCONS_00004904P	3	bta-miR-12016	329	-33,56
		bta-miR-1301	167	-26,16
		bta-miR-2383	161	-26,94
TCONS_00005426A	16	bta-miR-11985	165	-34,78
		bta-miR-2285bu	168	-22,00
		bta-miR-10173-5p	161	-22,25
		bta-miR-2322-3p	161	-22,43
		bta-miR-2309	162	-24,03
		bta-miR-2415-3p	163	-24,28
		bta-miR-1197	160	-25,36
		bta-miR-487b	173	-25,91
		bta-miR-2441	164	-26,49
		bta-miR-6535	160	-27,77
		bta-miR-10179-5p	161	-27,98
		bta-miR-370	164	-28,65
		bta-miR-12050	173	-29,25
		bta-miR-2381	171	-30,03
		bta-miR-615	163	-33,49
		bta-miR-6517	163	-33,90
TCONS_00005461A	14	bta-miR-2430	169	-34,55
		bta-miR-139	169	-20,15
		bta-miR-660	160	-23,35
		bta-miR-1281	160	-26,27
		bta-miR-2309	161	-29,90

Tabela suplementar 15 – Sítios de ligação de miRNA previstos em lncRNA diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

lncRNA	Número de miRNA	miRNA	Score de alinhamento	Energia (kcal/mol)
TCONS_00005461A	14	bta-miR-12051	168	-30,73
		bta-miR-12039	170	-31,34
		bta-miR-2467-3p	168	-32,72
		bta-miR-11981	166	-37,06
		bta-miR-1247-5p	162	-38,07
		bta-miR-2305	174	-38,49
		bta-miR-11972	165	-42,02
		bta-miR-2442	330	-61,00
		bta-miR-1777b	325	-80,66
TCONS_00006013P	8	bta-miR-1777a	340	-84,38
		bta-miR-2284a	170	-20,07
		bta-miR-2384	164	-20,28
		bta-miR-10181-5p	162	-23,19
		bta-miR-146a	162	-25,61
		bta-miR-139	161	-25,83
		bta-miR-146b	162	-25,88
		bta-miR-2401	161	-26,75
		bta-miR-12001	169	-32,76
TCONS_00006530P	7	bta-miR-562	161	-21,07
		bta-miR-2301	160	-21,96
		bta-miR-296-3p	161	-22,93
		bta-miR-2299-3p	160	-27,14
		bta-miR-2465	168	-30,97
		bta-miR-2442	162	-31,23
TCONS_00006811P	3	bta-miR-2430	184	-37,86
		bta-miR-11993	160	-23,89
		bta-miR-1260b	164	-24,69
TCONS_00006825P	4	bta-miR-12051	167	-29,34
		bta-miR-2430	164	-29,10
		bta-miR-10167-3p	163	-30,64
		bta-miR-2442	162	-31,52
TCONS_00006888M	8	bta-miR-2439-5p	162	-32,81
		bta-miR-455-3p	163	-22,93
		bta-miR-2417	167	-23,20
		bta-miR-11989	163	-23,80
		bta-miR-484	172	-25,35
		bta-miR-132	168	-25,82
		bta-miR-10176-5p	173	-28,09
		bta-miR-2328-5p	162	-29,78
TCONS_00007036A	4	bta-miR-1291	167	-30,77
		bta-miR-2285cx	178	-23,33
		bta-miR-10178-5p	161	-26,85
		bta-miR-615	161	-29,71
TCONS_00007280P	1	bta-miR-2888	160	-30,06
		bta-miR-2285ao	162	-23,24
TCONS_00007646P	6	bta-miR-320a	160	-20,28
		bta-miR-2464-5p	162	-21,22
		bta-miR-197	160	-25,45
		bta-miR-11986b	184	-27,96
		bta-miR-2331-5p	161	-28,61
		bta-miR-338	331	-43,67
TCONS_00008651P	1	bta-miR-2285r	161	-23,48
TCONS_00008676P	30	bta-miR-376c	171	-20,01
		bta-miR-15a	160	-20,04
		bta-miR-145	160	-20,53
		bta-miR-2414	162	-20,58
		bta-miR-3533	165	-20,60
		bta-miR-759	164	-20,68
		bta-miR-2369	162	-20,70
		bta-miR-200a	167	-20,94
		bta-miR-9-5p	167	-20,94

Tabela suplementar 15 – Sítios de ligação de miRNA previstos em lncRNA diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

lncRNA	Número de miRNA	miRNA	Score de alinhamento	Energia (kcal/mol)
TCONS_00008676P	30	bta-miR-2477	175	-21,03
		bta-miR-12017	163	-21,64
		bta-miR-96	171	-21,70
		bta-miR-138	163	-21,79
		bta-miR-2288	165	-21,85
		bta-miR-2463	169	-21,85
		bta-miR-2304	162	-22,63
		bta-miR-2292	161	-22,82
		bta-miR-497	160	-22,95
		bta-miR-195	166	-23,52
		bta-miR-15b	168	-23,64
		bta-miR-10171-3p	163	-24,01
		bta-miR-708	165	-24,41
		bta-miR-1291	162	-24,56
		bta-miR-2308	162	-25,03
		bta-miR-2366	161	-25,44
		bta-miR-455-3p	166	-25,62
		bta-miR-2376	165	-27,27
		bta-miR-370	166	-28,83
		bta-miR-2410	164	-32,93
		bta-miR-2355-3p	334	-40,50
TCONS_00008822M	16	bta-miR-2427	160	-20,34
		bta-miR-2285ao	168	-22,44
		bta-miR-3064	168	-22,76
		bta-miR-10161-5p	165	-23,07
		bta-miR-345-3p	161	-24,83
		bta-miR-1284	166	-25,57
		bta-miR-2285bu	168	-26,08
		bta-miR-2442	160	-26,16
		bta-miR-2472	163	-26,48
		bta-miR-2904	163	-27,39
		bta-miR-2431-3p	160	-28,37
		bta-miR-2450b	166	-28,67
		bta-miR-2450d	161	-28,67
		bta-miR-2340	172	-29,45
TCONS_00008933P	3	bta-miR-2381	163	-31,51
		bta-miR-296-3p	166	-33,32
		bta-miR-3065	172	-21,26
TCONS_00009033M	4	bta-miR-2387	166	-22,26
		bta-miR-2466-3p	164	-23,58
		bta-miR-10175-3p	165	-23,46
		bta-miR-11996	165	-24,51
TCONS_00009039A	11	bta-miR-7863	161	-25,58
		bta-miR-11998	176	-27,69
		bta-miR-6525	162	-20,13
		bta-miR-2358	163	-20,56
		bta-miR-455-3p	164	-21,91
		bta-miR-32	174	-22,22
		bta-miR-431	166	-22,87
		bta-miR-345-5p	162	-26,45
		bta-miR-12022	170	-26,50
		bta-miR-2453	162	-27,51
		bta-miR-2441	167	-28,18
		bta-miR-2400	177	-29,61
		bta-miR-671	164	-32,00

Tabela suplementar 16 – Enriquecimento funcional (STRING) dos genes com homologia com a fita complementar dos RNAs longos não codificadores diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar.

Genes	ID	Nome	Genes	FDR
Genes co-expressos com TCONS_00000153P	GO:0000166	<i>nucleotide binding</i>	32	1,34E-02
	GO:0017076	<i>purine nucleotide binding</i>	26	1,92E-02
	GO:0032550	<i>purine ribonucleoside binding</i>	25	1,92E-02
	GO:0035639	<i>purine ribonucleoside triphosphate binding</i>	25	1,92E-02
	GO:0032555	<i>purine ribonucleotide binding</i>	25	2,34E-02
	GO:0043168	<i>anion binding</i>	31	3,30E-02
	KEEG3013	<i>RNA transport</i>	15	7,76E-05
	KEEG5169	<i>Epstein-Barr virus infection</i>	14	2,00E-03
	KEEG3040	<i>Spliceosome</i>	10	1,59E-02
Genes co-expressos com TCONS_00004881H	GO:0000166	<i>nucleotide binding</i>	30	1,11E-06
	GO:0032550	<i>purine ribonucleoside binding</i>	25	1,53E-06
	GO:0035639	<i>purine ribonucleoside triphosphate binding</i>	25	1,53E-06
	GO:0032555	<i>purine ribonucleotide binding</i>	25	1,73E-06
	GO:0097159	<i>organic cyclic compound binding</i>	44	1,73E-06
	GO:1901363	<i>heterocyclic compound binding</i>	44	1,73E-06
	GO:0044822	<i>poly(A) RNA binding</i>	17	2,61E-05
	GO:0003723	<i>RNA binding</i>	20	8,76E-05
	GO:0043168	<i>anion binding</i>	26	1,98E-04
	GO:0005488	<i>binding</i>	55	5,51E-04
	GO:0005524	<i>ATP binding</i>	16	1,63E-03
	GO:0008135	<i>translation factor activity, RNA binding</i>	6	1,63E-03
	GO:0043167	<i>ion binding</i>	39	1,81E-03
	GO:0017111	<i>nucleoside-triphosphatase activity</i>	11	4,18E-03
	GO:0005525	<i>GTP binding</i>	9	9,82E-03
	GO:0003674	<i>molecular function</i>	63	1,91E-02
	GO:0003676	<i>nucleic acid binding</i>	23	1,97E-02
	GO:0003743	<i>translation initiation factor activity</i>	4	3,36E-02
	GO:0003924	<i>GTPase activity</i>	6	3,96E-02
	GO:0005622	<i>intracellular</i>	65	3,99E-02
	GO:0044424	<i>intracellular part</i>	64	3,99E-02
		<i>eukaryotic translation initiation factor 4F complex</i>	2	4,42E-02
	GO:0016281	<i>complex</i>	2	4,42E-02
	GO:0031981	<i>nuclear lumen</i>	21	4,42E-02
	GO:0044428	<i>nuclear part</i>	23	4,42E-02
	GO:0044267	<i>cellular protein metabolic process</i>	28	1,22E-02
	GO:0044237	<i>cellular metabolic process</i>	49	2,16E-02
	GO:0044260	<i>cellular macromolecule metabolic process</i>	39	2,62E-02
	GO:0008152	<i>metabolic process</i>	56	3,19E-02
	GO:0043170	<i>macromolecule metabolic process</i>	41	3,19E-02
	GO:0009987	<i>cellular process</i>	63	3,76E-02
	GO:0051028	<i>mRNA transport</i>	5	3,85E-02
	GO:0071704	<i>organic substance metabolic process</i>	49	3,85E-02
	KEEG3060	<i>Protein export</i>	4	3,74E-02
Genes co-expressos com TCONS_00002325 M	GO:0008150	<i>biological process</i>	133	1,45E-08
	GO:0044699	<i>single-organism process</i>	111	1,45E-08
	GO:0055114	<i>oxidation-reduction process</i>	33	3,04E-08
	GO:0044710	<i>single-organism metabolic process</i>	61	6,73E-08
	GO:0006099	<i>tricarboxylic acid cycle</i>	9	2,30E-07
	GO:0009060	<i>aerobic respiration</i>	10	2,30E-07
	GO:0045333	<i>cellular respiration</i>	13	2,30E-07
	GO:0044763	<i>single-organism cellular process</i>	90	8,13E-06
	GO:0009987	<i>cellular process</i>	108	1,94E-05
	GO:0008152	<i>metabolic process</i>	92	1,25E-04

Tabela suplementar 16 – Enriquecimento funcional (STRING) dos genes com homologia com a fita complementar dos RNAs longos não codificadores diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Genes	ID	Nome	Genes	FDR
Genes co-expressos com TCONS_00002325 M	GO:0006810	<i>transport</i>	41	2,85E-03
	GO:0044237	<i>cellular metabolic process</i>	73	2,98E-03
	GO:0051179	<i>localization</i>	45	4,97E-03
	GO:1902578	<i>single-organism localization</i>	33	1,18E-02
	GO:0044765	<i>single-organism transport</i>	31	1,76E-02
	GO:0044281	<i>small molecule metabolic process</i>	25	1,96E-02
		<i>purine ribonucleoside monophosphate metabolic process</i>	9	2,71E-02
	GO:0009167	<i>cellular protein metabolic process</i>	35	2,72E-02
	GO:0006511	<i>ubiquitin-dependent protein catabolic process</i>	10	3,11E-02
	GO:0015992	<i>proton transport</i>	8	3,11E-02
		<i>proteolysis involved in cellular protein catabolic process</i>	11	3,11E-02
	GO:0051603	<i>cellular protein catabolic process</i>	11	3,51E-02
	GO:0044257	<i>ATP metabolic process</i>	8	3,51E-02
	GO:0046034	<i>primary metabolic process</i>	69	3,81E-02
	GO:0006950	<i>response to stress</i>	29	3,84E-02
	GO:0071704	<i>organic substance metabolic process</i>	71	3,98E-02
	GO:0006812	<i>cation transport</i>	14	4,55E-02
	GO:0006793	<i>phosphorus metabolic process</i>	22	4,62E-02
	GO:1902600	<i>hydrogen ion transmembrane transport</i>	7	4,62E-02
	GO:0003674	<i>molecular_function</i>	114	2,46E-05
	GO:0005488	<i>binding</i>	90	2,46E-05
	GO:0043167	<i>ion binding</i>	66	2,46E-05
	GO:0016491	<i>oxidoreductase activity</i>	23	1,31E-04
	GO:0046872	<i>metal ion binding</i>	44	1,55E-03
	GO:0003824	<i>catalytic activity</i>	62	1,90E-03
	GO:0048038	<i>quinone binding</i>	4	3,14E-03
	GO:0015078	<i>hydrogen ion transmembrane transporter activity</i>	7	4,44E-02
	GO:0003954	<i>NADH dehydrogenase activity</i>	5	4,59E-02
	GO:0009055	<i>electron carrier activity</i>	6	4,59E-02
	GO:0005737	<i>cytoplasm</i>	124	1,92E-12
	GO:0044444	<i>cytoplasmic part</i>	91	5,83E-10
	GO:0070469	<i>respiratory chain</i>	16	5,83E-10
	GO:0005622	<i>intracellular</i>	121	3,97E-08
	GO:0005623	<i>cell</i>	128	3,97E-08
	GO:0016020	<i>membrane</i>	88	3,97E-08
	GO:0043227	<i>membrane-bounded organelle</i>	109	3,97E-08
	GO:0005575	<i>cellular_component</i>	137	4,60E-08
	GO:0044464	<i>cell part</i>	127	4,60E-08
	GO:1990204	<i>oxidoreductase complex</i>	12	7,29E-08
	GO:0043226	<i>organelle</i>	112	7,47E-08
	GO:0098803	<i>respiratory chain complex</i>	12	7,60E-08
	GO:0044424	<i>intracellular part</i>	117	9,36E-08
	GO:0031982	<i>vesicle</i>	50	1,01E-07
	GO:0031988	<i>membrane-bounded vesicle</i>	49	1,01E-07
	GO:0005739	<i>mitochondrion</i>	41	1,33E-07
	GO:0043231	<i>intracellular membrane-bounded organelle</i>	100	2,18E-07
	GO:0098800	<i>inner mitochondrial membrane protein complex</i>	12	2,18E-07
	GO:0043229	<i>intracellular organelle</i>	105	4,04E-07
	GO:0044422	<i>organelle part</i>	81	7,46E-07
	GO:0070062	<i>extracellular exosome</i>	40	1,21E-06
	GO:0044446	<i>intracellular organelle part</i>	78	2,13E-06

Tabela suplementar 16 – Enriquecimento funcional (STRING) dos genes com homologia com a fita complementar dos RNAs longos não codificadores diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Genes	ID	Nome	Genes	FDR
Genes co-expressos com TCONS_00002325 M	GO:0044425	<i>membrane part</i>	65	2,35E-06
	GO:0031090	<i>organelle membrane</i>	47	2,52E-06
	GO:0005743	<i>mitochondrial inner membrane</i>	21	8,67E-06
	GO:0043234	<i>protein complex</i>	51	1,22E-05
	GO:0005746	<i>mitochondrial respiratory chain</i>	9	1,55E-05
	GO:0031967	<i>organelle envelope</i>	26	3,11E-05
	GO:0098796	<i>membrane protein complex</i>	23	3,27E-05
	GO:0005740	<i>mitochondrial envelope</i>	23	3,57E-05
	GO:1902494	<i>catalytic complex</i>	21	3,57E-05
	GO:0031966	<i>mitochondrial membrane</i>	22	7,11E-05
	GO:0032991	<i>macromolecular complex</i>	56	7,11E-05
	GO:0044429	<i>mitochondrial part</i>	25	7,11E-05
	GO:0016021	<i>integral component of membrane</i>	51	1,13E-04
	GO:0044421	<i>extracellular region part</i>	43	1,25E-04
	GO:0005576	<i>extracellular region</i>	48	2,37E-04
	GO:0045275	<i>respiratory chain complex III</i>	3	7,83E-04
	GO:0070069	<i>cytochrome complex</i>	5	9,05E-04
	GO:0005634	<i>nucleus</i>	54	1,96E-03
	GO:0031519	<i>PcG protein complex</i>	4	2,27E-03
	GO:0005912	<i>adherens junction</i>	10	7,54E-03
	GO:0005747	<i>mitochondrial respiratory chain complex I</i>	5	1,27E-02
		<i>proton-transporting two-sector ATPase complex,</i>		
	GO:0033177	<i>proton-transporting domain</i>	4	1,27E-02
	GO:0005750	<i>mitochondrial respiratory chain complex III</i>	2	2,37E-02
		<i>mitochondrial proton-transporting ATP synthase</i>		
	GO:0005753	<i>complex</i>	3	2,37E-02
	GO:0043034	<i>costamere</i>	2	2,37E-02
	GO:0071944	<i>cell periphery</i>	32	2,56E-02
	GO:0005886	<i>plasma membrane</i>	31	2,89E-02
		<i>proton-transporting ATP synthase complex,</i>		
	GO:0045263	<i>coupling factor F(o)</i>	3	2,89E-02
		<i>mitochondrial respiratory chain complex II,</i>		
	GO:0005749	<i>succinate dehydrogenase complex (ubiquinone)</i>	2	4,12E-02
	GO:0045273	<i>respiratory chain complex II</i>	2	4,12E-02
	GO:0005924	<i>cell-substrate adherens junction</i>	8	4,20E-02
	GO:0016469	<i>proton-transporting two-sector ATPase complex</i>	4	4,67E-02
	KEEG190	<i>Oxidative phosphorylation</i>	21	3,88E-11
	KEEG5012	<i>Parkinson s disease</i>	20	6,84E-10
	KEEG5010	<i>Alzheimer s disease</i>	20	6,20E-09
	KEEG20	<i>Citrate cycle (TCA cycle)</i>	10	1,21E-08
	KEEG4932	<i>Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)</i>	18	5,37E-08
	KEEG5016	<i>Huntington s disease</i>	19	7,80E-08
	KEEG1200	<i>Carbon metabolism</i>	12	2,67E-05
	KEEG1100	<i>Metabolic pathways</i>	46	2,06E-04
	KEEG4260	<i>Cardiac muscle contraction</i>	8	2,71E-03
	KEEG1210	<i>2-Oxocarboxylic acid metabolism</i>	4	8,27E-03
	KEEG1120	<i>Microbial metabolism in diverse environments</i>	10	1,74E-02
	KEEG4152	<i>AMPK signaling pathway</i>	9	1,74E-02
	KEEG4114	<i>Oocyte meiosis</i>	8	2,64E-02
Genes co-expressos negativamente com TCONS_00002325 M	GO:0055114	<i>oxidation-reduction process</i>	28	4,17E-18
	GO:0008150	<i>biological process</i>	64	7,18E-14
	GO:0045333	<i>cellular respiration</i>	13	8,71E-14
	GO:0044710	<i>single-organism metabolic process</i>	37	1,09E-13
	GO:0044699	<i>single-organism process</i>	54	8,57E-13

Tabela suplementar 16 – Enriquecimento funcional (STRING) dos genes com homologia com a fita complementar dos RNAs longos não codificadores diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Genes	ID	Nome	Genes	FDR
Genes co-expressos negativamente com TCONS_00002325 M	GO:0009060	<i>aerobic respiration</i>	10	1,49E-12
	GO:0006099	<i>tricarboxylic acid cycle</i>	9	3,50E-12
	GO:0044763	<i>single-organism cellular process</i>	39	4,13E-06
	GO:0008152	<i>metabolic process</i>	41	4,67E-06
	GO:0044281	<i>small molecule metabolic process</i>	17	7,33E-06
	GO:0046034	<i>ATP metabolic process</i>	8	8,84E-06
	GO:0009987	<i>cellular process</i>	43	4,58E-05
	GO:0015992	<i>proton transport</i>	7	8,44E-05
	GO:0009142	<i>nucleoside triphosphate biosynthetic process</i>	5	3,58E-04
	GO:1902600	<i>hydrogen ion transmembrane transport</i>	6	4,34E-04
		<i>purine ribonucleoside monophosphate biosynthetic process</i>	5	5,05E-04
	GO:0009168	<i>organophosphate metabolic process</i>	10	7,11E-04
	GO:0019637	<i>carboxylic acid metabolic process</i>	10	7,43E-04
	GO:0006793	<i>phosphorus metabolic process</i>	13	9,85E-04
	GO:0046129	<i>purine ribonucleoside biosynthetic process</i>	5	1,28E-03
	GO:0006754	<i>ATP biosynthetic process</i>	4	1,47E-03
	GO:0009152	<i>purine ribonucleotide biosynthetic process</i>	5	2,54E-03
	GO:0044711	<i>single-organism biosynthetic process</i>	11	2,87E-03
	GO:0090407	<i>organophosphate biosynthetic process</i>	7	3,23E-03
	GO:0022904	<i>respiratory electron transport chain</i>	4	4,14E-03
	GO:1901135	<i>carbohydrate derivative metabolic process</i>	9	4,44E-03
	GO:0040011	<i>locomotion</i>	8	6,48E-03
	GO:0009117	<i>nucleotide metabolic process</i>	7	7,21E-03
	GO:0044237	<i>cellular metabolic process</i>	28	7,80E-03
	GO:0098660	<i>inorganic ion transmembrane transport</i>	7	8,89E-03
	GO:0042060	<i>wound healing</i>	5	1,12E-02
		<i>phosphate-containing compound metabolic process</i>	11	1,27E-02
	GO:0006796	<i>malate metabolic process</i>	2	1,29E-02
	GO:0015986	<i>ATP synthesis coupled proton transport</i>	3	2,09E-02
		<i>mitochondrial ATP synthesis coupled electron transport</i>	3	2,09E-02
	GO:0042775	<i>organic substance metabolic process</i>	28	2,15E-02
	GO:0071704	<i>carbohydrate derivative biosynthetic process</i>	6	2,37E-02
	GO:1901137	<i>primary metabolic process</i>	27	2,60E-02
	GO:0044238	<i>organonitrogen compound metabolic process</i>	12	3,08E-02
	GO:1901564	<i>blood coagulation</i>	4	3,50E-02
	GO:0007596	<i>transmembrane transport</i>	8	4,19E-02
	GO:0055085	<i>oxidative phosphorylation</i>	3	4,74E-02
	GO:0006119	<i>oxidoreductase activity</i>	18	2,46E-09
	GO:0016491	<i>molecular_function</i>	51	1,32E-07
	GO:0003674	<i>catalytic activity</i>	30	5,05E-05
	GO:0003824	<i>quinone binding</i>	4	5,05E-05
	GO:0048038	<i>electron carrier activity</i>	6	9,14E-05
	GO:0009055	<i>oxidoreductase activity, acting on NAD(P)H</i>	6	9,14E-05
	GO:0016651	<i>ion binding</i>	28	9,14E-05
	GO:0043167	<i>NADH dehydrogenase activity</i>	5	1,85E-04
	GO:0015078	<i>hydrogen ion transmembrane transporter activity</i>	6	3,68E-04
	GO:0005488	<i>binding</i>	34	8,35E-04
	GO:0046872	<i>metal ion binding</i>	20	9,10E-04
	GO:0048037	<i>cofactor binding</i>	7	1,33E-03
	GO:0051539	<i>4 iron, 4 sulfur cluster binding</i>	4	1,70E-03

Tabela suplementar 16 – Enriquecimento funcional (STRING) dos genes com homologia com a fita complementar dos RNAs longos não codificadores diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Genes	ID	Nome	Genes	FDR
Genes co-expressos negativamente com TCONS_00002325 M	GO:0008137	<i>NADH dehydrogenase (ubiquinone) activity</i>	4	2,48E-03
		<i>oxidoreductase activity, acting on the CH-OH group of donors, NAD or NADP as acceptor</i>	5	3,23E-03
	GO:0016616	<i>L-malate dehydrogenase activity</i>	2	4,40E-03
	GO:0030060	<i>isocitrate dehydrogenase (NAD+) activity</i>	2	1,01E-02
	GO:0048039	<i>ubiquinone binding</i>	2	1,01E-02
	GO:0051287	<i>NAD binding</i>	3	2,96E-02
	GO:0015075	<i>ion transmembrane transporter activity</i>	7	2,99E-02
	GO:0005739	<i>mitochondrion</i>	34	1,81E-18
	GO:0070469	<i>respiratory chain</i>	16	3,64E-18
	GO:0005743	<i>mitochondrial inner membrane</i>	21	6,72E-15
	GO:1990204	<i>oxidoreductase complex</i>	12	8,52E-14
	GO:0098803	<i>respiratory chain complex</i>	12	8,99E-14
	GO:0044429	<i>mitochondrial part</i>	23	1,69E-13
	GO:0098800	<i>inner mitochondrial membrane protein complex</i>	12	2,77E-13
	GO:0005740	<i>mitochondrial envelope</i>	21	3,95E-13
	GO:0031967	<i>organelle envelope</i>	22	1,36E-12
	GO:0016020	<i>membrane</i>	43	5,69E-11
	GO:0044425	<i>membrane part</i>	36	1,53E-10
	GO:0005746	<i>mitochondrial respiratory chain</i>	9	7,54E-10
	GO:0098796	<i>membrane protein complex</i>	16	2,77E-08
	GO:0005575	<i>cellular_component</i>	53	4,39E-07
	GO:0016021	<i>integral component of membrane</i>	27	6,52E-07
	GO:0044444	<i>cytoplasmic part</i>	35	8,36E-07
	GO:0005737	<i>cytoplasm</i>	43	1,22E-06
	GO:0031090	<i>organelle membrane</i>	23	1,23E-06
	GO:0070069	<i>cytochrome complex</i>	5	4,54E-06
	GO:0044464	<i>cell part</i>	46	1,81E-05
	GO:0005623	<i>cell</i>	46	2,01E-05
	GO:0045275	<i>respiratory chain complex III</i>	3	3,29E-05
	GO:0005747	<i>mitochondrial respiratory chain complex I</i>	5	6,91E-05
	GO:0005622	<i>intracellular</i>	42	9,56E-05
	GO:0005576	<i>extracellular region</i>	22	1,33E-04
	GO:0044421	<i>extracellular region part</i>	19	3,45E-04
	GO:0044424	<i>intracellular part</i>	40	3,45E-04
	GO:0070062	<i>extracellular exosome</i>	16	3,45E-04
	GO:0043227	<i>membrane-bounded organelle</i>	36	6,96E-04
	GO:0043229	<i>intracellular organelle</i>	36	7,72E-04
	GO:0043231	<i>intracellular membrane-bounded organelle</i>	34	8,57E-04
		<i>mitochondrial proton-transporting ATP synthase complex</i>	3	8,67E-04
	GO:0005753	<i>complex</i>	3	8,67E-04
	GO:0043226	<i>organelle</i>	37	8,89E-04
	GO:0044446	<i>intracellular organelle part</i>	28	8,89E-04
		<i>proton-transporting ATP synthase complex, coupling factor F(o)</i>	3	1,08E-03
	GO:0045263	<i>coupling factor F(o)</i>	3	1,08E-03
	GO:0031988	<i>membrane-bounded vesicle</i>	17	1,24E-03
	GO:0043234	<i>protein complex</i>	19	2,10E-03
	GO:0005750	<i>mitochondrial respiratory chain complex III</i>	2	2,33E-03
	GO:0005912	<i>adherens junction</i>	6	3,06E-03
	GO:0032991	<i>macromolecular complex</i>	21	3,38E-03
		<i>mitochondrial respiratory chain complex II, succinate dehydrogenase complex (ubiquinone)</i>	2	4,02E-03
	GO:0005749	<i>succinate dehydrogenase complex (ubiquinone)</i>	2	4,02E-03
	GO:0045273	<i>respiratory chain complex II</i>	2	4,02E-03
	GO:0005759	<i>mitochondrial matrix</i>	6	7,38E-03

Tabela suplementar 16 – Enriquecimento funcional (STRING) dos genes com homologia com a fita complementar dos RNAs longos não codificadores diferencialmente expressos entre alta e baixa eficiência alimentar (continuação).

Genes	ID	Nome	Genes	FDR
Genes co-expressos negativamente com TCONS_00002325 M	GO:1902495	<i>transmembrane transporter complex</i>	4	1,49E-02
	GO:0043209	<i>myelin sheath</i>	4	2,30E-02
	GO:0005886	<i>plasma membrane</i>	13	3,72E-02
	GO:0071944	<i>cell periphery</i>	13	4,90E-02
	KEEG190	<i>Oxidative phosphorylation</i>	20	1,60E-20
	KEEG5012	<i>Parkinson s disease</i>	19	1,06E-18
	KEEG5010	<i>Alzheimer s disease</i>	18	2,86E-16
	KEEG5016	<i>Huntington s disease</i>	18	7,92E-16
	KEEG1100	<i>Metabolic pathways</i>	35	2,14E-14
	KEEG20	<i>Citrate cycle (TCA cycle)</i>	10	4,47E-14
	KEEG4932	<i>Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)</i>	15	4,51E-13
	KEEG1200	<i>Carbon metabolism</i>	11	6,09E-10
	KEEG1120	<i>Microbial metabolism in diverse environments</i>	9	6,68E-06
	KEEG4260	<i>Cardiac muscle contraction</i>	7	6,68E-06
	KEEG1210	<i>2-Oxocarboxylic acid metabolism</i>	4	6,68E-05
	KEEG620	<i>Pyruvate metabolism</i>	4	1,91E-03
	KEEG630	<i>Glyoxylate and dicarboxylate metabolism</i>	3	8,09E-03
	KEEG1230	<i>Biosynthesis of amino acids</i>	4	1,59E-02