

## **A iniciação científica na era da bioinformática: superando desafios em tempos de pandemia**

Scientific initiation in the bioinformatics era: overcoming challenges in times of pandemic

Iniciación científica en la era de la bioinformática: superando desafíos en tiempos de pandemia

Received: 01/17/2022 | Reviewed: 01/22/2022 | Accept: 02/08/2022 | Published: 02/13/2022

**Cíntia Rocha Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7415-6628>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [crs@aluno.ifnmg.edu.br](mailto:crs@aluno.ifnmg.edu.br)

**Abdiel Batista Dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3263-8805>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [abds6@aluno.ifnmg.edu.br](mailto:abds6@aluno.ifnmg.edu.br)

**Taynara Fernandes Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5408-5818>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [ftaynara15@gmail.com](mailto:ftaynara15@gmail.com)

**Lays Dias Machado**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8275-5284>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [laysmachadodias2014@gmail.com](mailto:laysmachadodias2014@gmail.com)

**Hércules Otacílio Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5399-9522>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [hercules.santos@ifnmg.edu.br](mailto:hercules.santos@ifnmg.edu.br)

**Jeancarlo Campos Leão**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-7965>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [jeancarlo.leao@ifnmg.edu.br](mailto:jeancarlo.leao@ifnmg.edu.br)

**Eliane Macedo Sobrinho Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1576-4957>

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [eliane.santos@ifnmg.edu.br](mailto:eliane.santos@ifnmg.edu.br)

### **Resumo**

Os objetivos do presente estudo foram: contextualizar alunos da graduação acerca da temática bioinformática; propor estratégias de condução de projetos de Iniciação Científica em tempos de pandemia pelo novo coronavírus, possibilitando a realização de pesquisas no formato remoto. Esta pesquisa trata-se de um estudo observacional, transversal e descritivo realizado nos anos de 2020 e 2021, com a participação de alunos de graduação e do curso técnico das áreas de Ciências Agrárias e Sistemas de Informação, sendo 2 bolsistas PIBIC da graduação, 2 bolsistas PIBIC-EM do curso técnico para o projeto e alunos voluntários. No presente trabalho adotaram-se as estratégias metodológicas a seguir: aplicação e seleção dos alunos bolsista; definição de temas; oficinas temáticas teórico-práticas; revisão sistemática de literatura e; análises de bioinformática, utilizando-se as plataformas STITCH e CYTOSCAPE. Elaboração de trabalho científico para publicação e/ou apresentação em evento. Diante do atual cenário de pandemia, as atividades presenciais foram interrompidas. Assim realizados encontros de forma virtual, em que houve uma leitura prévia de reportagens e matérias acerca dos temas e, uma discussão baseada no material coletado. O senso crítico dos acadêmicos foi constantemente explorado. Nas análises bioinformática, os alunos conseguiram elaborar e interpretar diversas redes de interação químico-proteína utilizando como entradas na plataforma STITCH alguns compostos químicos das plantas Cagaiteira, Alecrim-pimenta e Neem e diferentes espécies. Conclui-se que projetos de pesquisa que são conduzidos por meio de análises de bioinformática, são de extrema importância para os alunos de Iniciação Científica em tempos de isolamento social em meio à pandemia da COVID-19.

**Palavras-chave:** Fitoterapia; Análise de rede; Produção animal; Pandemia.

### **Abstract**

The objectives of the present study were: to contextualize undergraduate students about the bioinformatics theme; propose strategies for conducting Scientific Initiation projects in times of a pandemic caused by the new coronavirus, making it possible to carry out research in the remote format. This research is an observational, cross-sectional and

descriptive study carried out in the years 2020 and 2021, with the participation of undergraduate and technical course students in the areas of Agricultural Sciences and Information Systems, with 2 PIBIC undergraduate scholarship holders, 2 PIBIC-EM scholarship holders from the technical course for the project and volunteer students. In the present work, the following methodological strategies were adopted: application and selection of scholarship students; definition of themes; theoretical-practical thematic workshops; systematic literature review and; bioinformatics analysis, using the STITCH and CYTOSCAPE platforms. Preparation of scientific work for publication and/or presentation at an event. Faced with the current pandemic scenario, face-to-face activities have been interrupted. Thus, meetings were held in a virtual way, in which there was a previous reading of reports and materials about the themes and, a discussion based on the material collected. The critical sense of academics was constantly explored. In the bioinformatics analyses, the students were able to elaborate and interpret several chemical-protein interaction networks using as inputs in the STITCH platform some chemical compounds from the plants Cagaiteira, Alecrim-pimenta and Neem and different species. It is concluded that research projects that are conducted through bioinformatics analysis are extremely important for Scientific Initiation students in times of social isolation in the midst of the COVID-19 pandemic.

**Keywords:** Phytotherapy; Network analysis; Animal production; Pandemic.

### Resumen

Los objetivos del presente estudio fueron: contextualizar estudiantes de pregrado sobre el tema de la bioinformática; proponer estrategias para la realización de proyectos de Iniciación Científica en tiempos de pandemia provocada por el nuevo coronavirus, posibilitando la realización de investigaciones en el formato a distancia. Esta investigación es un estudio observacional, transversal y descriptivo realizado en los años 2020 y 2021, con la participación de estudiantes de pregrado y cursos técnicos en las áreas de Ciencias Agropecuarias y Sistemas de Información, con 2 becarios de pregrado del PIBIC, 2 del PIBIC- Becarios EM de la carrera técnica del proyecto y estudiantes voluntarios. En el presente trabajo se adoptaron las siguientes estrategias metodológicas: postulación y selección de becarios; definición de temas; talleres temáticos teórico-prácticos; revisión sistemática de la literatura y; análisis bioinformático, utilizando las plataformas STITCH y CYTOSCAPE. Preparación de trabajos científicos para publicación y/o presentación en un evento. Ante el actual escenario de pandemia, las actividades presenciales se han interrumpido. Así, los encuentros se realizaron de forma virtual, en los que hubo una lectura previa de informes y materiales sobre los temas y, una discusión a partir del material recopilado. El sentido crítico de los académicos fue constantemente explorado. En los análisis de bioinformática, los estudiantes pudieron elaborar e interpretar varias redes de interacción químico-proteína utilizando como insumos en la plataforma STITCH algunos compuestos químicos de las plantas Cagaiteira, Alecrim-pimenta y Neem y diferentes especies. Se concluye que los proyectos de investigación que se realizan a través del análisis bioinformático son de suma importancia para los estudiantes de Iniciación Científica en tiempos de aislamiento social en medio de la pandemia del COVID-19.

**Palabras clave:** Fitoterapia; Análisis de red; Producción animal; Pandemia.

## 1. Introdução

A bioinformática pode ser compreendida como o estudo da forma de utilização de técnicas computacionais e matemáticas para o processamento e gerenciamento de bioinformação (De Araújo et al., 2008). A bioinformática como um recurso para avaliar redes de interação proteica surgiu da necessidade de sequenciar os genomas de diversos organismos e cresceu juntamente com o avanço tecnológico da internet. As relações de várias áreas de conhecimento permitem progredir nos estudos devido à troca de informações de dados biológicos juntamente com os computacionais em interações constantes e síncronas. Para a construção dessas redes, parte-se de um conjunto de dados com informações de interação entre as proteínas e acrescenta-se uma série de camadas de dados, visando a mineração de novas informações que porventura surjam da associação entre eles. (Guimarães, 2017)

À medida que os dados biológicos se tornaram cada vez mais centrais para as ciências agrárias, há uma necessidade tanto de profissionais bioinformáticos quanto de pesquisadores das ciências agrárias com conhecimento dados que se sintam à vontade para acessar, enviar e analisar dados para responder a perguntas ou resolver problemas da biologia. Algumas instituições de ensino superior já passaram a oferecer cursos de graduação e pós-graduação em bioinformática e biologia computacional. O treinamento em bioinformática durante os estudos de graduação em ciências agrárias tem se tornado uma necessidade, podendo abrir um caminho promissor para os estudantes recém-formados. A demanda por uma variedade de cursos curtos e focados em bioinformática, variando de níveis introdutórios a avançados, cresceu e continua a crescer (Elixir, et al., 2012). Isso também acontece em decorrência dos rápidos avanços tecnológicos em técnicas experimentais e a evolução

paralela das ferramentas e recursos de bioinformática necessários para gerenciar e analisar as vastas quantidades de dados que estão produzindo (Kallioniemi et al., 2011).

Cursos de curta duração em vários tópicos de bioinformática são ministrados em todo o mundo. Eles geralmente representam um compromisso entre a profundidade do conteúdo e o tempo, onde as oficinas atendem a públicos-alvo heterogêneos e fornecem treinamento focado em bioinformática em prazos relativamente curtos. Qualquer pessoa envolvida na organização e ministração de tais cursos enfrenta desafios (Schneider et al., 2010).

Em paralelo, ao depararmos com a pandemia do COVID-19, surgiram prontamente interações visíveis entre ciência, política, comunicação científica ao público e diplomacia em todo o mundo. Essas interações beneficiaram principalmente as disciplinas do conhecimento que estão informando diretamente a resposta à pandemia, enquanto outros campos científicos foram relegados (López et al., 2021).

Dessa forma, a pesquisa, e em especial a Iniciação Científica em algumas áreas do conhecimento não relacionadas à resposta à pandemia foram desaceleradas, devido a inevitáveis restrições físicas e sociais que impactaram certos aspectos da vida acadêmica. Isso não se refere apenas ao acesso diário a laboratórios, coleções científicas ou locais de campo, participação presencial em reuniões e eventos, mas também associados a funcionários dispensados e financiamento reduzido para pesquisas não relacionadas ao COVID-19 pesquisa (Corlett et al., 2020 & Subramanya et al., 2020). Além disso, durante a pandemia, cientistas com filhos, especialmente mulheres e ainda mais alunas de Iniciação Científica, tiveram que reduzir substancialmente seus esforços de pesquisa, com implicações futuras ainda difíceis de quantificar (Bittante et al., 2020 & Myers et al., 2020).

Outro efeito colateral, mas inesperado, da pandemia são interações virtuais aprimoradas observadas em todas as disciplinas. Conferências, oficinas e seminários que mudaram para formatos digitais muitas vezes se tornaram mais inclusivos e permitiram que os cientistas alcançassem um público mais amplo (López et al., 2021). Os efeitos positivos e negativos do engajamento virtual foram discutidos, incluindo desigualdades no acesso à tecnologia e questões pessoais associadas ao teletrabalho, como ser o principal cuidador das crianças ou de outro membro da família, o que ampliou as disparidades de gênero para mulheres cientistas (Gewin 2020 & Muric et al., 2020).

Os estudantes de Iniciação Científica representam uma população altamente consideravelmente vulnerável e podem ser mais afetados por esses problemas. Por isso, o presente projeto surgiu em resposta a esses desafios, visando fornecer soluções pragmáticas e apoiadas por plataformas para a troca de conhecimentos, materiais de treinamento e experiências de treinamento para os estudantes da graduação.

A conjuntura descrita torna-se alvo para uma forte discussão sobre a problemática de condução das pesquisas de Iniciação Científica em tempos de pandemia. Dessa forma, ações interdisciplinares são de considerável relevância para que possam levar até a academia conceitos e práticas de Iniciação Científica relacionadas ao tema bioinformática, tais como as mediadas pelo programa institucional de bolsas de iniciação científica (PIBIC) firmado entre Instituto Federal do Norte de Minas Gerais (IFNMG) e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Os objetivos do presente estudo foram: i) contextualizar alunos da graduação acerca da temática bioinformática; ii) propor estratégias de condução de projetos de Iniciação Científica em tempos de pandemia pelo novo coronavírus, possibilitando, dessa forma, a realização de pesquisas no formato remoto.

## 2. Metodologia

Esta pesquisa trata-se de um estudo observacional, transversal e descritivo (Estrela, 2018; Barbosa et al, 2021) realizado nos anos de 2020 e 2021, com a participação de alunos de graduação e do curso técnico das áreas de Ciências Agrárias e Sistemas de Informação. No presente trabalho adotaram-se as estratégias metodológicas a seguir:

### ***Estratégia de aplicação e seleção dos alunos bolsistas***

Os alunos foram selecionados pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), JÚNIOR (PIBIC-JR) e para o Ensino Médio (PIBIC-EM) – IFNMG/FAPEMIG/CNPQ. Estiveram elegíveis para participar do processo seletivo os alunos regularmente matriculados e frequentes, em curso superior ou técnico do IFNMG - Campus Araçuaí. Não manter vínculo empregatício durante o período de vigência da bolsa. Executaram o plano de trabalho, respeitando o horário de trabalho firmado com o orientador, com dedicação mínima de 20 (vinte) horas semanais para os alunos da graduação e 8 horas semanais para os alunos do curso técnico. Os alunos deveriam apresentar, nas datas previstas, os resultados alcançados no desenvolvimento do plano de trabalho, por meio dos relatórios parcial e final e sob a forma de painéis/pôsteres e/ou exposições orais, nos Seminários de Iniciação Científica promovidos pelo IFNMG e /ou outros eventos científicos.

### ***Definição de temas***

Depois da seleção dos alunos e constituição da equipe do projeto, fez-se a primeira reunião de trabalho para a definição dos temas que norteariam as análises de bioinformática realizadas ao longo do estudo.

Foi realizado um *brainstorming*, onde todos os participantes puderam lançar as suas ideias. Em seguida, com base nos perfis dos membros do projeto e na *expertise* da equipe, foram selecionados os seguintes temas:

- Aplicações da bioinformática
- Fitoterapia / produtos naturais
- Produtos bioativos de plantas
- Produção animal
- Controle de ecto e endoparasitas
- Inseminação artificial em equinos

A condução de todo o projeto (oficinas, revisão de literatura e análises de bioinformática) foi realizada em torno desses temas.

### ***Oficinas temáticas teórico-práticas***

Diante da necessidade de fornecer aos bolsistas e demais alunos voluntários um ensino de áreas correlatas à bioinformática, em que houvesse a integração entre as áreas de ciências agrárias e ciências da computação e o estímulo à uma busca ativa do conhecimento, tendo em vista uma maior autonomia do bolsista para variados contextos, foram realizadas oficinas temáticas. As oficinas foram executadas seguindo a uma metodologia ativa de aprendizagem baseada em projetos e apresentações em seminários. Assim, o aluno foi instigado, através de estímulo à uma busca ativa do conhecimento, a tornar-se o principal agente responsável pela sua aprendizagem, tendo em vista uma maior autonomia do bolsista para variados contextos. (Barbosa et al., 2013).

Durante a realização dos seminários temáticos, houve a presença dos participantes do projeto de forma integral, sendo eles os professores orientador e co-orientador, os alunos de graduação e os alunos do curso técnico integrado ao ensino médio, proporcionando, desse modo, um debate construtivo acerca dos temas. As oficinas temáticas foram realizadas através de encontros virtuais por meio da plataforma “*Google Meet*”, diante da implantação do isolamento social.

### ***Revisão sistemática de literatura***

Num momento posterior à realização dos treinamentos por meio das oficinas, optou-se pela contextualização do projeto por meio da revisão sistemática de literatura. Realizou-se uma sistemática leitura de periódicos, livros, dissertações, teses e documentos produzidos que tratam do objeto, cuja especificidade trouxe três temáticas de revisão bibliográfica:

aplicações da bioinformática; fitoterapia / produtos naturais; produtos bioativos de plantas; produção animal; controle de ecto e endoparasitas; inseminação artificial em equinos.

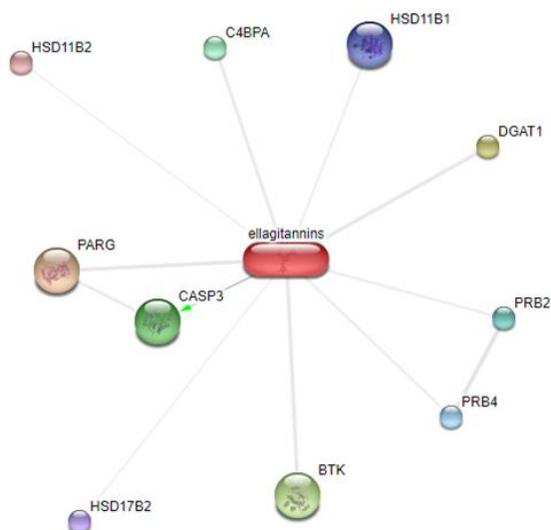
De acordo com o método estabelecido de revisão sistemática, foi realizada a revisão em etapas distintas: o desenvolvimento do protocolo de revisão com as questões da pesquisa, a estratégia de busca, a identificação dos critérios de inclusão e exclusão, a busca de estudos relevantes, avaliação crítica, extração de dados e síntese. Tratou-se de um estudo de revisão sistemática, conduzido conforme a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (13).

### ***Análises de bioinformática***

Na revisão de literatura levantaram-se alguns compostos químicos em plantas de interesse da equipe do projeto. Plantas essas alvo de estudo em outros projetos de pesquisa conduzidos pela equipe. A partir do levantamento desses compostos químicos de plantas, deu-se início às análises de bioinformática, utilizando-se as plataformas STITCH e CYTOSCAPE.

Para a realização das análises de bioinformática em torno dos temas propostos seguiu-se as seguintes etapas: primeiramente acessou-se a plataforma por meio do link <http://stitch.embl.de/> e clicando em “item by name”, colocou o nome do composto químico no campo “item name”. Após ir para o campo onde escolher a espécie (*Organism*), clicou-se em pesquisar (*Search*) e continuar (*Continue*). Atentou-se para que os nomes estivessem em inglês para que a página reconhecesse a pesquisa. Depois de aparecer uma rede de interação conforme o exemplo apresentado na Figura 1, foi necessário definir os padrões desejados para a rede. Clicando em “settings” é possível definir os parâmetros de interesse.

**Figura 1** – Exemplo de rede de interação químico-proteína.



Fonte: STITCH.

A definição da rede foi finalizada clicando em configurações de atualizar (*UPDATE*). Para baixar os dados gerados, depois de após expandir a rede, clicou-se em tabelas / exportações (*Tables / Exports*), exportando a figura em alta resolução e a tabela TSV.

Análises da rede puderam ser obtidas utilizando o comando “*Analysis*” e no final da página fazendo o *download* em salvar / exporta (*Save / Export*) dos arquivos processo biológico (*Biological Process*), função molecular (*Molecular Function*), componente celular (*Cellular Component*), Caminhos KEGG (*KEGG Pathways*), Domínios de proteína PFAM (*PFAM Protein Domains*), Domínios e recursos da proteína INTERPRO (*INTERPRO Protein Domains and Features*).

Essa etapa do projeto foi finalizada abrindo-se uma pasta única no “Google Drive” e armazenando todos os arquivos gerados, identificados com o nome do composto químico e a espécie.

### ***Elaboração de trabalho científico para publicação e/ou apresentação em evento***

Os alunos foram instigados a pensar em como contextualizar os saberes acumulados em material científico para publicação e/ou apresentação em eventos científicos. Nesta fase, os alunos foram orientados quanto à elaboração de trabalhos científicos e tiveram por meta o desenvolvimento de pelo menos um trabalho científico utilizando as temáticas trabalhadas no projeto.

## **3. Resultados e Discussão**

### ***Etapa de formação e nivelamento de conhecimento***

Foram selecionados 2 bolsistas PIBIC da graduação e 2 bolsistas PIBIC-EM do curso técnico para o projeto, eles da área de Ciências Agrárias e de Sistemas de Informação. Outros alunos voluntários também tiveram interesse e puderam integrar a equipe do projeto.

Nas oficinas, diante do atual cenário de pandemia, as atividades presenciais necessitaram ser interrompidas, mas de forma a não perder as atividades de ensino teórico-práticas, foram realizados encontros semanais com a presença dos alunos bolsistas, juntamente com os professores proponentes e os alunos voluntários. Os encontros foram realizados de forma virtual, em que houve inicialmente uma leitura prévia de reportagens e matérias acerca dos temas previamente selecionados e, durante a reunião, uma discussão baseada no que foi coletado.

O senso crítico dos acadêmicos foi constantemente explorado. O primeiro tema a ser debatido durante as oficinas foi sobre a bioinformática e suas aplicações, em que, foram apresentados os impactos, negativos e positivos, no contexto da nova rotina implantada, sobretudo a adoção do isolamento social. Os efeitos positivos se sobressaíram durante a discussão, principalmente acerca da possibilidade de fazer as análises contempladas no projeto de pesquisa em casa, sem acessar os laboratórios da escola. O tema sobre a aplicação da bioinformática na produção animal, sobretudo no controle de ecto e endoparasitas também foi abordado, sendo de extrema relevância, sobretudo no que tange ao eficiente manejo sanitário de animais, o qual foi tratado como um tema inovador para os alunos envolvido no projeto de pesquisa. Com isso foi possível conhecer a repercussão da bioinformática na agricultura e na criação de animais. Após a discussão dos temas, foi proposto aos alunos a apresentação dos temas através da elaboração e apresentação de seminários.

Na revisão de literatura com foco nos temas selecionados previamente, encontrou-se que os métodos de bioinformática estão no centro de vários marcos essenciais: sequenciar o genoma do vírus, analisar sua origem e dinâmica evolutiva, modelar entidades biológicas que interagem nas escalas estrutural e de rede e estudar a suscetibilidade genética do hospedeiro. Para vários desses tópicos, a pesquisa sobre SARS-CoV-2 pode se beneficiar de uma ampla variedade de pacotes de software prontos para uso que dependem de algoritmos bem estabelecidos desenvolvidos pela comunidade de bioinformática ao longo dos anos. Para outros tópicos, a análise do SARS-CoV-2 ultrapassa os limites do conhecimento e convida a comunidade a desenvolver novos modelos e métodos computacionais (Alizon et al., 2021).

Portanto, assim como a bioinformática foi essencial para que a pesquisa científica sobre o COVID-19 fosse conduzida em um ritmo incomumente rápido em 2020; o nosso grupo de pesquisa, nesta corrida contra o tempo, constatou que a bioinformática tem desempenhado um papel essencial, de mãos dadas com a biologia e a medicina e foi imprescindível para o êxito do presente projeto de pesquisa, podendo ser realizado no formato remoto, uma vez que as pesquisas presenciais nos laboratórios foram interrompidas.

Como um dos nossos objetivos foi elencar a bioinformática com a fitoterapia e a produção animal, a revisão de literatura mostrou que a fitoterapia é, sem dúvida, um dos métodos, utilizados em terapia na Medicina Natural, mais antigos. Dele já lançava mão o homem pré-histórico, que aprendeu, como os animais, a distinguir as plantas comestíveis daquelas que podiam ajudá-lo (Ywata et al., 2005).

O uso dessa terapia medicinal de forma natural vem crescendo, evoluindo e se concretizando cada vez mais. Na revisão bibliográfica focamos na busca de genes alvos de compostos bioativos das plantas *Eugenia Dysenterica* (Cagaiteira), *Lippia sidoides Cham* (Alecrim-pimenta) e *Azadirachta indica* (Neem), que, como relatado anteriormente, são plantas já estudadas pelo nosso grupo de pesquisa.

A Cagaiteira é uma planta típica do cerrado brasileiro de ramo e troco tortuoso (Santana, 2016), o Alecrim-pimenta é nativo da caatinga do Brasil sendo um arbusto com a casca sulcada, folhas ovais acuminadas aromáticas, de borda serrilhada e coberta de pelos curtos (Coccarelli, 2015) e o Neem é uma planta nativa da Índia que possui a casa grossa e copa densa e tem resistência a seca (Brasil, 2013 & Silvío, 2019). Ao longo das buscas na literatura, contatou-se nessas espécies uma gama enorme de composto químico que são seus princípios ativos, como por exemplo a Cagateira é rica em taninos, quercetina, fenólicos, flavonoides, antocianinas, terpenos, esteroides, carotenoides (Lima, 2008 & Ramirez, 2015), (Vitek, 2013). O Alecrim-pimenta apresenta o carvacrol, timol, mirceno, limoneno, germacreno-A, oxido de cariofileno (Gonçalves, 2012 & Morais, 2009). O Neem, contem dentre outros, o triterpenóides, azadiractina, nimbin, salanin, odoratone, meliantriol (Brasil, 2013; Ginarte, 2003; Martinez, 2002).

Alguns dos compostos dessas plantas estão em estudos e tem indicações de uso em humanos e algumas espécies animais. Na Cagaiteira foi mencionado o tratamento de *diabetes mellitus*, tratamento de doenças nos rins, tratamento de doenças do pâncreas exócrino, sendo testes em camundongos e também tem os testes feitos em bovinos com a diminuição de

peso corporal e no consumo alimentar em bovinos submetidos à dieta hipercalórica e a oferta da Cagaiteira ao gado como forma de forragem ou pasto arbóreo (Santana, 2016; Silva, 2015; Matos, 2016; Marinho, 2016).

Já o Alecrim-pimenta foi usado em camundongos para a prevenção à perda de peso e efeito gastroprotetor (Ministerio Da Saúde Brasília, 2014 & Martins, 2017). Foi utilizado em bovinos como antisséptico para tetos bovinos no controle de novas infecções intramamárias e atividade antimicrobiana no leite bovino e, no tratamento de doenças da cavidade oral de cães (Marcelo, 2016; Almeida, 2016; Souza, 2007).

O Neem foi amplamente utilizando em animais para o controle de ecto e endoparasitas. Como por exemplo, foi utilizado em bovinos para evitar a presença da *Haematobia irritans* (mosca-dos-chifres) e como cicatrizantes em feridas (Fernandes, 2009). Em cachorros, foi relatado que serve de repelente contra mosquitos e insetos, e para cachorros e gatos é utilizado para tratar doenças causadas por bactérias e fungos (Fernandes, 2009).

As vantagens conseguidas no tratamento com plantas medicinais são inegáveis. A excelente relação custo/benefício (ação biológica eficaz com baixa toxicidade e efeitos colaterais), deve ser aproveitada, uma vez que a natureza oferece gratuitamente a cura para as doenças. Sua forma de ação é um efeito somatório ou potencializador de diversas substâncias de ação biológica suave e em baixa posologia, resultando num efeito farmacológico identificável. (Ozaqi & Duarte, 2006)

Dessa forma, a fitoterapia está sendo considerada por muitos pesquisadores um tratamento eficaz, de fácil acesso e baixo custo, no que diz respeito a diversas áreas e enfermidades que acometem os humanos e animais (Barbosa, 2011).

Outro tema que foi abordado pela equipe do projeto foi sobre a reprodução animal, mais especificamente a inseminação artificial. Na revisão bibliográfica analisaram-se produtos naturais que auxiliam na conservação de sêmen bovino e/ou equino. No Brasil, a utilização de diluentes alternativos parece ser a solução para a adoção da inseminação artificial pelos pequenos produtores, já que a dose de sêmen, principalmente importada, custa caro (De Figueirêdo, 2006).

Foram encontrados na literatura consultada, alguns produtos naturais e seus compostos que foram utilizados como diluente de sêmen: água de Coco (Fenilalanina, prolina, glicina, ácido glutâmico e ácido indol acético); leite líquido, congelado ou em pó (Lipoproteínas, lipídeos e as caseínas); gema de ovo (Lipoprotéica); aloe vera (Frutose); soja (Lecitina de soja) (Barros, 2011; Mariano, 2015; Amann, 1987; Crespilho, 2010; Canisso, 2008; De Figueirêdo, 2006; De Farias, 2019; Silva, 2017).

A busca de novos meios diluentes continua sendo realizada a fim de que seja possível a conservação do sêmen por um período maior de tempo, diminuindo os custos na manutenção de uma propriedade, permitindo uma expansão maior da inseminação artificial. (Barros, 2011)

### **Elaboração de rede de interação químico-proteína**

Depois de realizadas as oficinas e revisões de literatura, partiu-se para as análises de bioinformática. Para a elaboração de rede interação proteica utilizamos como entrada no STITCH, alguns compostos químicos das plantas anteriormente citadas e diferentes espécies. Cada um dos compostos foi analisado com todas as espécies conforme especificado no Quadro 1.

**Quadro 1** – Termos de entrada para as análises na plataforma STITCH.

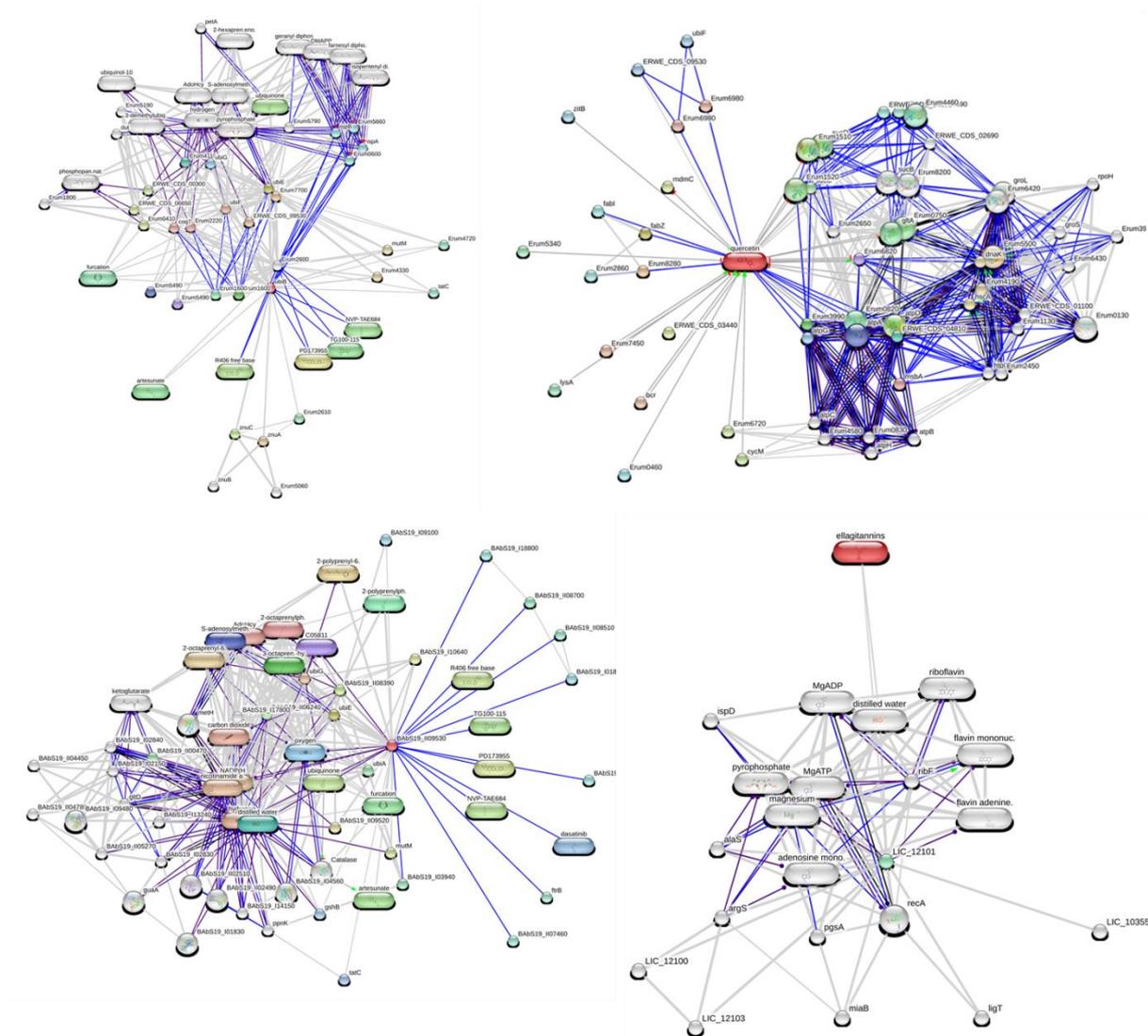
<b>Plantas</b>	<b>Compostos químicos</b>	<b>Espécies</b>
<i>Eugenia Dysenterica</i> (Cagaiteira)	Tannins, Quercetin, Phenolics, Flavonoids, Anthocyanins, Terpenes, Steroids, Carotenoids, Saponins.	<i>Homo sapiens</i> , <i>Bovine: bos taurus</i> , <i>Anaplasma marginale florida</i> , <i>Apis melifera</i> , <i>Brucella abortus</i> , <i>Clostridiales bacterium</i> , <i>Ehrlichia ruminantium</i> , <i>Ixodes scapularis</i> , <i>Leptospira interrogans copenhageni</i> .
<i>Lippia sidoides</i> Cham (Alecrim-pimenta)	Carvacrol, Thymol, Mirceno, Limonene, Germacrene, Caryophyllene.	
<i>Azadirachta indica</i> (Neem)	Triterpenoids, Azadiractin ou Azadirachtin, Nimbin, Salanin, Odoratone, Meliantriol, Nimbodin, Nimbolide, Limonoids, quercetin, sitosterol.	

Fonte: Autores.

Nem todos os compostos químicos estavam disponíveis na plataforma. Sendo assim não foi possível elaborar a rede de interação químico-proteína para todos os compostos.

Na Figura 2 estão apresentadas algumas das redes que os alunos conseguiram elaborar.

**Figura 2** – Redes de interação químico-proteína obtidas na plataforma STITCH.



Fonte: STITCH.

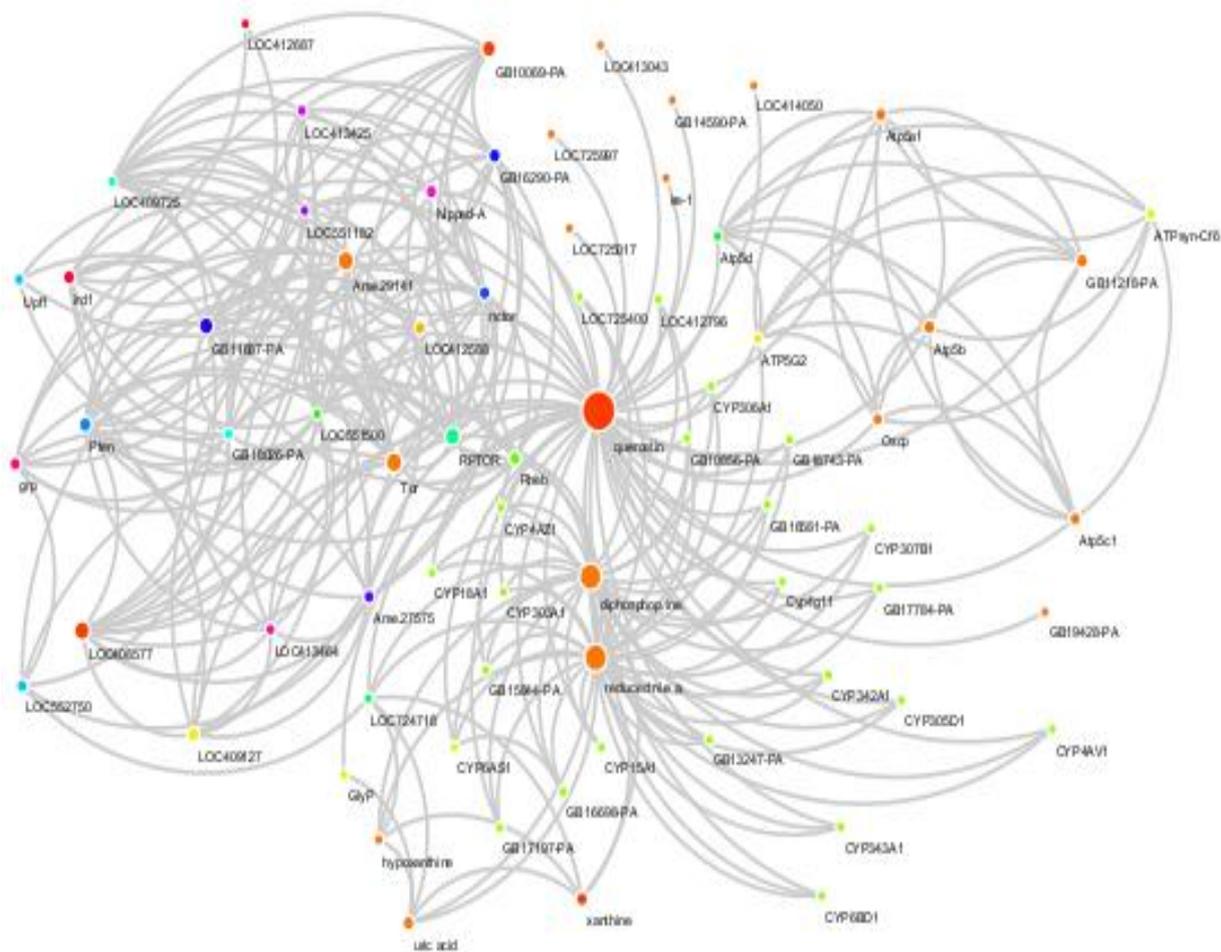
As redes biomoleculares são amplamente utilizadas na biologia e medicina modernas (Barabasi & Oltvai, 2004; Hu et al, 2016; Conte et al, 2020). Eles permitem a inferência de funções moleculares por meio do princípio de 'culpa por associação' (Cowen, et al, 2017 & Tian, et al, 2008), permitem a caracterização da modularidade em processos biológicos (Serban, 2020; Luo, et al., 2007; Choobdar, et al., 2019) e servem como substratos para aprendizado profundo (Camacho, et al., 2018 & Gligorijevic et al., 2018). Eles também suportam aplicações como descoberta de alvos de drogas ou reaproveitamento de drogas (Pushpakom, et al., 2019; Lotfi, et al., 2018), e podem ajudar na interpretação da variação genômica (Wu, et al., 2018). As redes biomoleculares foram construídas para muitos propósitos e escopos diferentes, incluindo redes de eventos reguladores gene-gene na transcrição, redes de quinases/fosfatases e seus substratos, ou redes de metabólitos juntamente com as enzimas que os interconvertem (Szklarczyk et al., 2021).

Um dos tipos de rede mais úteis, genéricos e de amplo escopo é a rede de associação proteína-proteína; engloba todos os genes codificadores de proteínas em um determinado genoma e destaca suas associações funcionais (Guala et al.,

2020). No presente estudo, foi gerada redes de interação proteica a partir de um composto químico específico, mostrando as proteínas que estão associadas àquele composto químico. Uma vez que as proteínas podem interagir de muitas maneiras, uma associação funcional é tipicamente definida operacionalmente: quaisquer duas proteínas que contribuem conjuntamente para um processo celular específico são consideradas funcionalmente associadas (Guala et al., 2020; Huynen et al., 2000; Enright & Ouzounis, 2001).

Neste estudo também realizou-se as análises de métricas de redes utilizando a plataforma CYTOSCAPE. Como exemplo das análises realizadas será apresentada a interpretação de métricas de rede formada a partir do composto químico *Quercetin* na espécie *Apis mellifera* (Figura 3)

**Figura 3** – Rede de interação proteica utilizando como entradas no Cytoscape, o composto químico *Quercetin* na espécie *Apis mellifera*. A cor dos vértices representa as diferentes comunidades.



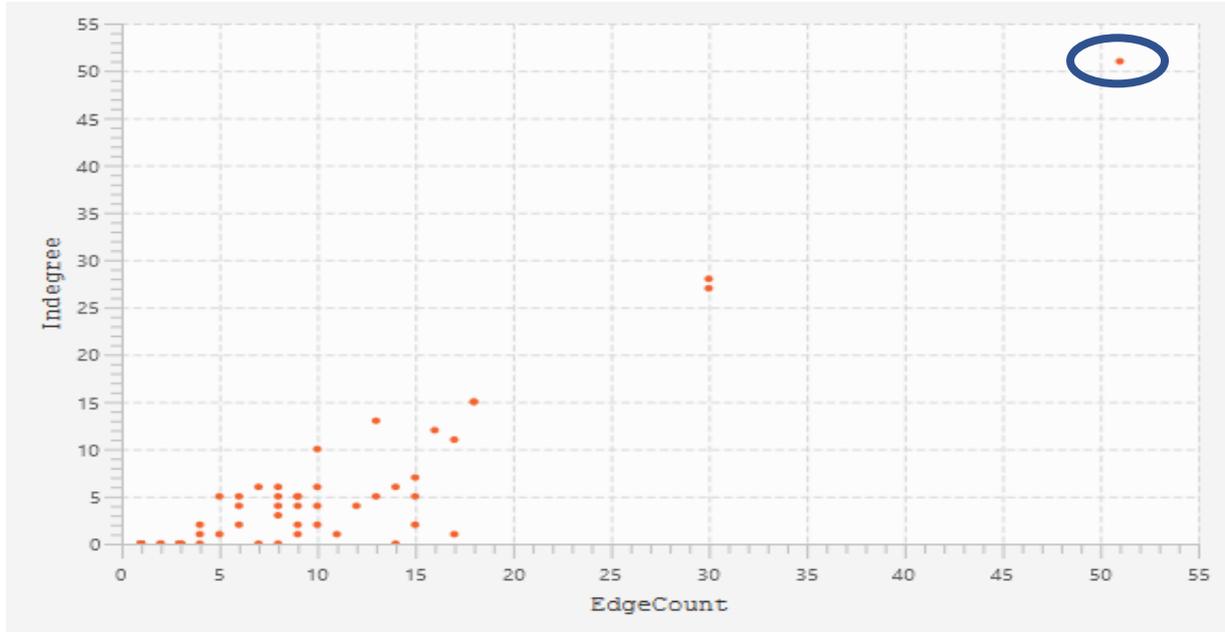
Fonte: CYTOSCAPE.

A rede contém 71 vértices e 286 arestas. Na rede, é perceptível vértices (proteínas) com maiores tamanhos que os outros. Isso indica uma maior parte de interação da rede com estes vértices quando é comparado com os demais. Também é possível notar grupos de vértices densamente interconectados que são conectados esparsamente com o resto da rede (Leão, et al., 2018), comunidades que se destacam na rede de interações.

O *quercetin* aparece como hub. O *hub* da rede é o vértice/nó que possui uma alta conexão com outros vértices/nós. Esta quantidade de conexões (arestas) é medida pelo grau (Leão, et al., 2019). O *quercetin* possui o grau estimado em 51 (Figura 4), significando que dos 71 vértices da rede cerca de 71,83% tem alguma interação com este composto. A *reduced nie*

a. apresenta o segundo maior grau (28) e em seguida a *diphosphop.ine.* com um grau de 27 interações. Assim percebe-se que a comunidade verde lima é dominadora da rede, em quantidade, mas não é em interações, pois os *hubs* não estão presentes nela. E pode-se notar uma particularidade no vértice em *orange red*, sendo o que um alto grau, mas não participa de nenhuma outra comunidade predominante na rede.

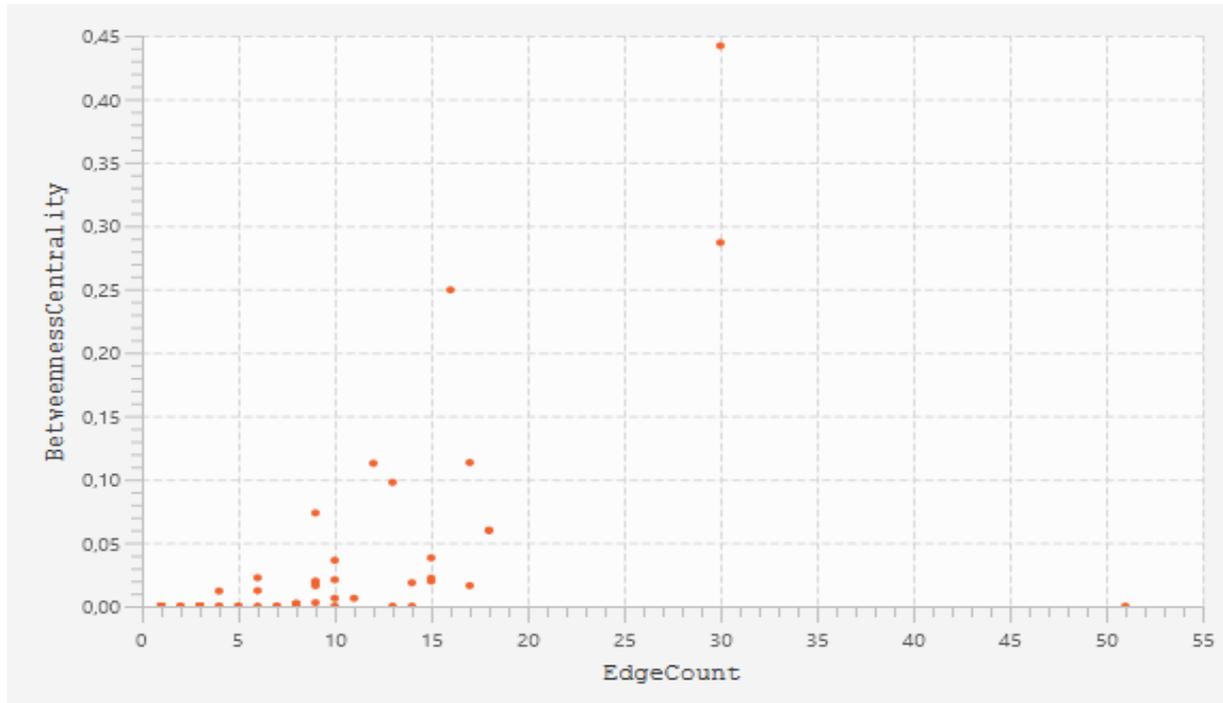
**Figura 4** – Hub da rede (Circulado de azul).



Fonte: CYTOSCAPE.

O vértice considerado como melhor “ponte” da rede é a proteína *nrsA*, sendo o que mais se aproxima da medida 1 de *betweenness centrality* (centralidade de intermediação de um nodo ou de uma aresta é uma definida com o número de menores caminhos entre todos os nodos da rede que passam por esse nodo ou aresta. Assim como o grau, é uma medida de importância na rede – Leão, et al., 2018). Notou-se que, como o esperado, os vértices com maior grau possuem maior centralidade. Então usando a medida para estipular o *betweenness centrality* desta rede destaca-se o nó que está próximo de 0,47 e em seguida o nó com medida de 0,43. Os demais vértices da rede aparecem com uma medida abaixo de 0,28 (Figura 5), sendo consideradas pontes ruins para essa rede. Pode-se notar também, que a comunidade em verde limão não pode ser qualificada como ponte da rede já que seus vértices têm medida próxima de 0 mesmo ela sendo predominante em quantidade de vértices.

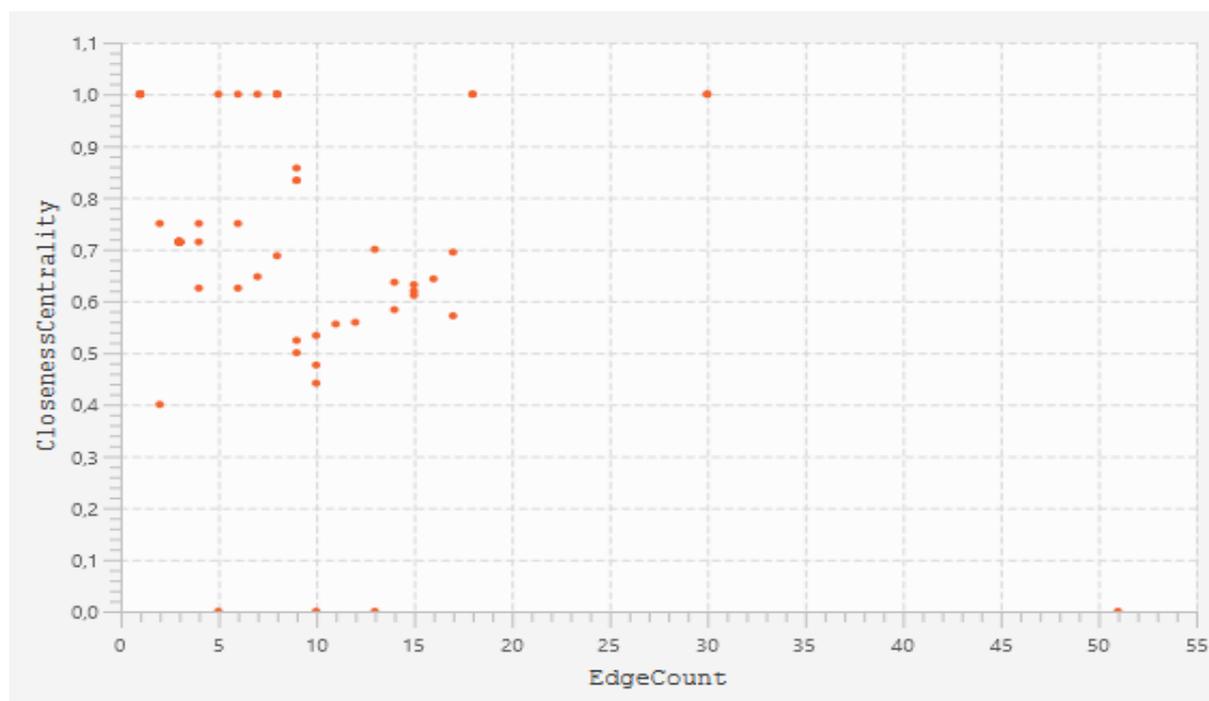
**Figura 5** – Análise de centralidade de intermediação.



Fonte: CYTOSCAPE.

Por fim, o *closeness centrality* é outra medida de centralidade, porém, baseada na distância de um nodo a todos os demais da rede. Um valor alto de centralidade significa que o nodo é posicionado mais ao centro da rede (Zaki & Meira, 2014). São as comunidades que estão em laranja que tem destaque no fluxo desta rede, pois todos os vértices presentes nela tem a sua medida precisamente igual a 1. E por fim, foi observado que a proteína *srfAD* que é considerada um *hub* da rede, mas interage apenas com outra três comunidades, sendo elas as comunidades que estão em vermelho, e, são péssimas *closeness centrality* apresentando um valor próximo de 0.

**Figura 6** – Análise centralidade baseada na distância de um nodo a todos os demais da rede.



Fonte: CYTOSCAPE.

É importante lembrar que para construir uma rede de associação funcional para as proteínas de um organismo, a evidência de interação de uma variedade de fontes precisa ser considerada; essas fontes podem diferir em sua aplicabilidade dependendo das proteínas em questão, seus papéis biológicos e até que ponto foram estudadas experimentalmente. A integração de dados entre diferentes fontes de evidência é conhecida por aumentar a qualidade geral da rede (Jansen et al., 2003; Lu et al., 2005; Xing & Dunson, 2011; Zhang et al., 2011) e também é considerada necessária devido aos diversos modos pelos quais as proteínas podem ser associadas. As fontes de evidência de interação se dividem em três grandes classes: conhecimento prévio – conforme disponível no caminho curado bases de dados, ou mais geralmente de publicações científicas; previsões de interação computacional - de uma variedade de algoritmos e experimentos diretos de laboratório, usando uma variedade de ensaios em baixo ou alto rendimento (Szklarczyk et al., 2021).

#### **Trabalhos científicos produzidos pela equipe do projeto**

Com o intuito de levar informações sobre as atividades desenvolvidas no projeto de pesquisa e agregar conhecimento a todos participantes, foram publicados e apresentados resumos no I Wi-Sci do IFNMG - Campus Araçuaí sobre “Genes envolvidos no mecanismo molecular de atuação da *Eugenia dysenterica* em bovinos: análise bioinformática” e “Análise bioinformática hipotetiza atuação da *Lippia sidoides cham* sobre proteínas HSPs”. Na segunda edição do Wi-Sci os seguintes trabalhos foram apresentados e publicados: “Fitoterapia e a pecuária 4.0: uma revisão de literatura”; “O uso de tecnologias web para digitalização de um guia de fitoterápicos na produção animal” e “Pecuária 4.0 no contexto da pandemia: uma revisão de literatura”.

O trabalho intitulado "Rede de interação químico-proteína para estudo do potencial de atuação de fitoterápicos na anaplasmose bovina" foi aprovado no evento II Congresso Brasileiro Interdisciplinar de Ciência e Tecnologia (COBICET 2021).

## 5. Conclusão

Conclui-se que projetos de pesquisa que são conduzidos por meio de análises de bioinformática, são de extrema importância para os alunos de Iniciação Científica em tempos de isolamento social em meio à pandemia da COVID-19, sobretudo pela relevância da mesma para a prática investigativa na pesquisa básica, bem como para o avanço técnico científico no diagnóstico e tratamento de doenças. Nesse sentido espera-se que esse relato de experiência contribua de modo geral para a divulgação das contribuições da análise bioinformática no controle sanitário de animais de produção, uma vez que a experiência descrita aumentou o leque de possibilidades para os estudantes de iniciação científica e explicitou novas possibilidades em relação à área de atuação dos mesmos, e em pesquisa na temática bioinformática.

Foi muito importante o fato de esta experiência ter auxiliado a desmistificar a Bioinformática como um método praticamente impossível de ser realizado por alunos recentemente ingressados em cursos de graduação e, sobretudo, alunos de ensino médio, tanto por parte de outros colegas, como dos demais estudantes que participaram de projetos de Iniciação Científica utilizando essa prática (Relato dos alunos).

A inovação científica e a construção do conhecimento serão fundamentais para nos ajudar a enfrentar futuros desafios do mesmo tipo.

Estudos adicionais sobre outras plantas com potencial terapêutico para combater enfermidade em animais é de suma importância, utilizando como auxílio as plataformas STITCH e CYTOSCAPE para análise de rede interação proteica, a fim de produzir fitoterápicos.

## Referências

- Alizon, S., Cazals, F., Guindon, S., Lemaitre, C., Mary-Huard, T., Niarakis, A., ... & Touzet, H. (2021). *SARS-CoV-2 Through the Lens of Computational Biology: How bioinformatics is playing a key role in the study of the virus and its origins* (Doctoral dissertation, CNRS). <https://hal-cnrs.archives-ouvertes.fr/hal-03170023>
- Almeida, A. C. De, Morão, R. P., Martins, E. R., da Fonseca, F. S. A., de Souza, C. N., Bicalho, J. P., & da Silva, L. M. V. (2016). Atividade antisséptica do óleo essencial de *Lippia origanoides* Cham. (Alecrim-pimenta) na presença de leite bovino. *Pesq. Vet. Bras.* 36(9):905-911. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2016000900018>
- Amann, R. P. & Pickett, B. W. (1987). Principles of cryopreservation and a review of cryopreservation of stallion spermatozoa. *Journal Equine Veterinary Science*, 7(3), 145- 173, 1987. [https://doi.org/10.1016/S0737-0806\(87\)80025-4](https://doi.org/10.1016/S0737-0806(87)80025-4)
- Barabasi A. L. & Oltvai Z. N. (2004). Network Biology: understanding the cell's functional organization. *Nat. Rev. Genet.* 5:101–113. <https://doi.org/10.1038/nrg1272>
- Barbosa, D. A. F., Dantas Neto, W. M., Lima, R. M., Saraiva, A. C. da S., Ricardo, A. A. S., Cid, A. M., Silva, P. G. de B., Kurita, L. M., Costa, F. W. G. Perceptions about environmental sustainability during a new Coronavirus pandemic, combined with teaching and research practices, by high school scientific initiation students: Experience report. *Research, Society and Development*, 10(7), e8910716271, 10.33448/rsd-v10i7.16271. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16271>. Acesso em: 28 jan. 2022.
- Barbosa, J. M. M. M. (2011). *Uma abordagem da Fitoterapia na Medicina Veterinária*. 2011. Monografia. Universidade Federal De Campina Grande Centro De Saúde E Tecnologia Rural. [http://www.cstroid.sti.ufcg.edu.br/grad\\_med\\_vet/mono2011\\_1/jonia\\_maria\\_martins\\_marques\\_barbosa.pdf](http://www.cstroid.sti.ufcg.edu.br/grad_med_vet/mono2011_1/jonia_maria_martins_marques_barbosa.pdf)
- Barros<sup>1</sup>, T. B. & Toniolli, R. (2011). Uso potencial da água de coco na tecnologia de sêmen. 2011. *Rev. Bras. Reprod. Anim.*, 35(4), 400- 407, Belo Horizonte, MG, 2011. <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/jQVxTfSzzgFzR8Fpz4mLJYs/?format=pdf&lang=pt>
- Bittante, C., Beatrice, G., Carletti, L., & Mantovani, A. (2020). Gender disparity in authorships of manuscripts on the COVID-19 outbreak. *J Public Health*, 1-2. [10.1007/s10389-020-01323-x](https://doi.org/10.1007/s10389-020-01323-x)
- Brasil, R. B. (2013). Aspectos botânicos, usos tradicionais e potencialidades de *Azadirachta indica* (NEEM). *Enciclopédia Biosfera*, 9(17). <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2013b/MULTIDISCIPLINAR/Aspectos.pdf>
- Brasília. Ministério Da Saúde & ANVISA. (2014). *Monografia da Espécie LIPPIDIA SIDOIDES (ALECRIMPIMENTA)*. 2014. <https://docplayer.com.br/32852689-Monografia-da-especie-lippia-sidoides-alecrim-pimenta.html>
- Broglio-Micheletti, S. M. F., Dias, N. D. S., Valente, E. C. N., Souza, L. A. D., Lopes, D. O. P., & Santos, J. M. D. (2010). Ação de extrato e óleo de nim no controle de *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Canestrini, 1887) (Acari: Ixodidae) em laboratório. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 19, 44-48. <https://doi.org/10.4322/rbpv.01901008>
- Camacho, D. M., Collins, K. M., Powers, R. K., Costello, J. C., & Collins, J. J. (2018). Next-generation machine learning for biological networks. *Cell*, 173(7), 1581-1592. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.015>

- Canisso, I. F., Souza, F. A., da Silva, E. C., Carvalho, G. R., Guimarães, J. D., & Lima, A. L. (2008). Inseminação Artificial Em Equinos: sêmen fresco, diluído, resfriado e transportado. *Revista Acadêmica Ciência Animal*, 6(3), 389-398. <https://doi.org/10.7213/cienciaanimal.v6i3.10622>
- Chooobar S., Ahsen M.E., Crawford J., Tomasoni M., Fang, T., Lamparter, D., & Marbach, D. (2019). Assessment of network module identification across complex diseases. *Nat. Methods*. **16**. 843–852. [10.1038/s41592-019-0509-5](https://doi.org/10.1038/s41592-019-0509-5)
- Coccarelli, Joana. (2015). Alecrim pimenta (*Lippia sidoides*). <https://www.fazfacil.com.br/jardim/alecrim-pimenta-lippia/#:~:text=Arbusto%20silvestre%20da%20regi%C3%A3o%20Nordeste,pec%C3%ADolo%20na%20axila%20das%20folhas>
- Conte, F., Fiscon, G., Licursi, V., Bizzarri, D., D'Antò, T., Farina, L., & Paci, P. (2020). A paradigm shift in medicine: A comprehensive review of network-based approaches. *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* 2020, 1863:194416. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2019.194416>
- Corlett, R. T., Primack, R. B., Devictor, V., Maas, B., Goswami, V. R., Bates, A. E. & Roth, R. (2020). Impacts of the coronavirus pandemic on biodiversity conservation. *Biol Conserv* 246:108571. [10.1016/j.biocon.2020.108571](https://doi.org/10.1016/j.biocon.2020.108571)
- Cowen L., Ideker T., Raphael B. J. & Sharan R. (2017). Network propagation: a universal amplifier of genetic associations. *Nat. Rev. Genet.* **18**:551–562. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.38>
- Crespilho, A. M. (2010). *Estudo comparativo de diferentes metodologias de preservação do sêmen bovino para a utilização e programas de inseminação artificial em tempo-fixo (IATF)*. 2010. 97 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, 2010. <http://hdl.handle.net/11449/105905>
- De Araújo, N. D., de Farias, R. P., Pereira, P. B., de Figueirêdo, F. M., de Moraes, A. M. B., Saldanha, L. C., & Gabriel, J. E. (2008). A era da bioinformática: seu potencial e suas implicações para as ciências da saúde. *Estudos de biologia*, 30(70/72), <https://doi.org/10.7213/reb.v30i70/72.22819>
- de Farias<sup>1</sup>, C. F. A., Tork, A. L. P., Rique, A. S., Francelina, A., & de Queirós<sup>1</sup>, S. V. S. (2019). Estudo da eficácia da Aloe vera como crioprotetor vegetal na refrigeração de espermatozoides epididimários de bovinos. *Rev Bras Reprod Anim*, 43(3), 787-794. [http://www.cbra.org.br/portal/downloads/publicacoes/rbra/v43/n3/p787-794%20\(RB%20826\).pdf](http://www.cbra.org.br/portal/downloads/publicacoes/rbra/v43/n3/p787-794%20(RB%20826).pdf)
- De Figueirêdo, E. L. (2006). *Avaliação in vitro e in vivo do sêmen ovino resfriado em diluidores à base de água de coco no estado do Ceará*. 2006. Pró-Reitoria De Pós-Graduação E Pesquisa Faculdade De Veterinária Programa De Pós-Graduação Em Ciências Veterinárias. Fortaleza, CE, 2006. <https://siduece.uece.br/siduece/trabalhoAcademicoPublico.jsf?id=39796>
- Elixir Training Strategy Committee. (2021). Recommendations for a coordinated approach to bioinformatics user training in Europe. [http://www.elixir-europe.org/bcms/elixir/Documents/reports/WP11-Training\\_Strategy\\_Committee\\_Report.pdf](http://www.elixir-europe.org/bcms/elixir/Documents/reports/WP11-Training_Strategy_Committee_Report.pdf) (26 August 2021, date last accessed).
- Enright, A. J. & Ouzounis, C. A. (2001). Functional associations of proteins in entire genomes by means of exhaustive detection of gene fusions. *Genome Biol*, 2(9), 1-7. <https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-9-research0034>
- Estrela, C. *Metodologia científica: ciência, ensino, pesquisa*. (3a ed.), Artes Médicas, 2018. 707 p.
- Fernandes, J. I. (2009). *Efficacy of neem (Azadirachta indica) on the control of ectoparasites of domestic animals*. 2009. 150p. Thesis (Doctor in Veterinary Sciences). Veterinary Institute, Department of Animal Parasitology, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2009. <https://tede.ufrj.br/jspui/bitstream/tede/850/1/2009%20-%20Julio%20Israel%20Fernandes.pdf>
- Gewin, V. (2020). The career cost of COVID-19 to female researchers, and how science should respond. *Nature* 583(7818):867–869. [10.1038/d41586-020-02183-x](https://doi.org/10.1038/d41586-020-02183-x)
- Ginarte, C. M. A. (2003). *Efeitos de extratos de plantas e inseticidas de segunda e terceira gerações em populações de M. domestica*. (Doctoral dissertation, Tese de Doutorado, Unicamp, São Paulo. 136p).
- Gligorijevic, V., Barot, M. & Bonneau, R. (2018). deepNF: deep network fusion for protein function prediction. *Bioinformatics*. **34**:3873–3881. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty440>
- Gonçalves, André Henrique. (2012). *Atividade fungitóxica dos óleos essenciais de Lippia sidoides Cham. E de Cymbopogon citratus (D.C.) Stapf. No controle de fitopatógenos do feijoeiro comum*. 2012. 90 f (Doctoral dissertation, Dissertação (Mestrado em Produção Vegetal), Universidade Federal do Tocantins, Gurupi). [https://doi.org/10.1590/1983-084X/14\\_166](https://doi.org/10.1590/1983-084X/14_166)
- Guala D., Ogris C., Muller N. & Sonhammer E. L. L. (2020). Genome-wide functional association networks: background, data & state-of-the-art resources. *Briefings in bioinformatics*. **21**:1224–1237. <https://doi.org/10.1093/bib/bbz064>
- Guimarães, F. G. (2017). *Integração de dados de expressão gênica e proteômica em redes de interação proteína-proteína de Trypanosoma cruzi* (Doctoral dissertation). <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19538>
- Hu, J. X., Thomas, C. E., & Brunak S. (2016). Network biology concepts in complex disease comorbidities. *Nat. Rev. Genet.* 2016, **17**:615–629. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.87>
- Huynen M., Snel B., Lathe W. R.D. & Bork P. (2000). Predicting protein function by genomic context: quantitative evaluation and qualitative inferences. *Genome Res*, 10(8), 1204–1210. <https://doi.org/10.1101/gr.10.8.1204>
- Jansen R., YU H., Greenbaum, D., Kluger, Y., Krogan, N. J., Chung, S., & Gerstein, M. (2003). A Bayesian networks approach for predicting protein-protein interactions from genomic data. *Science*. 2003, **302**:449–453. <https://doi.org/10.1126/science.1087361>
- Kallioniemi, O., Wessels, L., & Valencia, A. (2011). On the organization of bioinformatics core services in biology-based research institutes. *Bioinformatics* 27(10), 1345. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr125>

- Leão, J. C., Cardoso, R. J. S., & dos Santos, A. B. (2019). Uma análise temporal da rede de colaboração científica do IFNMG: 10 anos de iniciação científica e orientação acadêmica. *Anais dos Simpósios de Informática do IFNMG-Campus Januária*, 11, 7, 2019. [https://scholar.google.com/citations?view\\_op=view\\_citation&hl=pt-BR&user=8zn0uPQAAAAJ&citation\\_for\\_view=8zn0uPQAAAAJ:LkGwnXOMwfcC](https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=pt-BR&user=8zn0uPQAAAAJ&citation_for_view=8zn0uPQAAAAJ:LkGwnXOMwfcC)
- Lima, T. B. (2008). *Caracterização fitoquímica da cagaita (eugenia dysenterica, DC) para compostos laxativos e antidiarreicos*. 2008. 87 f. Dissertação (Doutora em Ciências Genômicas e Biotecnologia) -Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2008. <https://bdtd.ucb.br:8443/jspui/handle/123456789/61>
- López, S. V., Urbani, B., Fernández Rivas, D., Kaur-Ghumaan, S., Coussens, A. K., Moronta-Barrios, F., & Carmona-Mora, P. (2021). Mitigating losses: how scientific organisations can help address the impact of the COVID-19 pandemic on early-career researchers. *Humanit Soc Sci Commun*. 2021,8(1):284. *Epub* 2021 Nov 19. PMID: 34901880, PMCID: PMC8646015. [10.1057/s41599-021-00944-1](https://doi.org/10.1057/s41599-021-00944-1)
- Lotfi, M. S., Ghadiri, N., Mousavi, S. R., Varshosaz, J., & Green, J. R. (2018). A review of network-based approaches to drug repositioning. *Brief Bioinform*. 2018, 19:878–892. [10.1093/bib/bbx017](https://doi.org/10.1093/bib/bbx017)
- Lu, L.J., Xia, Y., Paccanaro, A., Yu, H. & Gerstein, M. (2005). Assessing the limits of genomic data integration for predicting protein networks. *Genome Res*. 2005, 15:945–953. [10.1101/gr.3610305](https://doi.org/10.1101/gr.3610305)
- Luo, F., Yang, Y., Chen, C. F., Chang, R., Zhou, J., & Scheuermann, R. H. (2007). Modular organization of protein interaction networks. *Bioinformatics*, 23(2), 207-214. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl562>
- Marcelo, N. A. (2016). *Eficácia de antisséptico para tetos bovinos elaborado com óleo essencial de alecrim-pimenta no controle de novas infecções intramamárias*. Universidade Federal de Minas Gerais. <http://hdl.handle.net/1843/31081>
- Mariano, M. D. V. M. C. (2015). *A influência das diferentes apresentações físicas e químicas do leite como diluidor de sêmen equino* (Doctoral dissertation, Universidade de Lisboa. Faculdade de Medicina Veterinária). <https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/10358/1/A%20INFLU%C3%8ANCIA%20DAS%20DIFERENTES%20APRESENTA%C3%87%C3%95ES%20F%C3%8DICAS%20E%20QU%C3%8DMICAS%20DO%20LEITE%20COMO%20DILUIDOR%20DE%20S%C3%89MEN%20EQUINO.pdf>
- Martinez, S.S. (2002). *O nim, (Azadiractha indica): natureza, usos múltiplos, produção*. Instituto agrônomo do Paraná (Iapar), (No. C046. 051). Instituto agrônomo do Paraná (IAPAR). 142p. [http://www.iac.sp.gov.br/imagem\\_informacoestecnologicas/12.pdf](http://www.iac.sp.gov.br/imagem_informacoestecnologicas/12.pdf)
- Martins, J. D. L. (2017). *Efeito Gastroprotetor do Óleo Essencial da Lippia gracilis Schauer (VERBENACEAE)*. Universidade Federal De Sergipe. 2017. <https://ri.ufs.br/handle/riufs/4002>
- Matos, Wanessa. (2016). Os 5 Benefícios da Cagaita Para Saúde. 2016.
- Muric, G., Lerman, K., Ferrara, E. (2020). Gender disparity in the authorship of biomedical research publications during the COVID-19 pandemic: Retrospective observational study. *Journal of medical Internet research*, 23(4), e25379. <http://arxiv.org/abs/2006.06142>. [10.2196/25379](https://doi.org/10.2196/25379)
- de Moraes, L. A., Chaves, F., Gonçalves, G., Castanha, R., Barbosa, A., & de Azevedo, I. M. G. (2009). Composição química e rendimento de óleo essencial de alecrim pimenta (*Lippia sidoides*) submetido a dois tipos de extração. In *Embrapa Amazônia Ocidental-Artigo em anais de congresso (ALICE)*. In: SIMPÓSIO BRASILEIRO DE ÓLEOS ESSENCIAIS, 5., 2009, Rio de Janeiro. Anais... Rio de Janeiro: Instituto Militar de Engenharia, 2009. 1 CD-ROM. <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/176910/1/S8659.pdf>
- Myers, K. R., Tham, W. Y., Yin, Y., Cohodes, N., Thursby, J. G., Thursby, M. C., & Wang, D. (2020). Unequal effects of the COVID-19 pandemic on scientists. *Nat Human Behav* 4(9):880–883. [10.1038/s41562-020-0921-y](https://doi.org/10.1038/s41562-020-0921-y)
- Ozaki, A. T. & Duarte, P. C. (2006). Fitoterápicos utilizados na medicina veterinária, em cães e gatos. *Revista Pharmacia Brasileira. Infarma*, v. 18, n. 11-12, p. 17-25, 2006. <https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/11/infarma06.pdf>
- Pushpakom, S., Iorio, F., Eyers, P. A., Escott, K. J., Hopper, S., Wells, A., & Pirmohamed, M. (2019). Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat. Rev. Drug Discov*. 18:41–58. [10.1038/nrd.2018.168](https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168)
- Ramirez, L. D. D. (2015). *Obtenção de extratos secos de cagaita (Eugenia dysenterica DC) pelo método de atomização: avaliação das propriedades físicas e potencial funcional in vitro* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo). [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9131/tde-29092015-132615/publico/Luis\\_Daniel\\_Daza\\_Ramirez\\_ME\\_original.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9131/tde-29092015-132615/publico/Luis_Daniel_Daza_Ramirez_ME_original.pdf)
- Santana, L. F. (2016). *Efeitos do extrato etanólico das folhas de cagaiteira (eugenia dysenterica dc.) em camundongos diabéticos induzidos por estreptozotocina*. Dissertação. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS). 2016. <https://repositorio.ufms.br/handle/123456789/2814>
- Schneider, M. V., Walter, P., Blatter, M. C., Watson, J., Brazas, M. D., Rother, K., & Brooksbank, C. (2012). Bioinformatics Training Network (BTN): a community resource for bioinformatics trainers. *Brief Bioinform*, Volume 13, Issue 3, May 2012, Pages 383–389. <https://doi.org/10.1093/bib/bbr064>
- Schneider, M. V., Watson, J., Attwood, T., Rother, K., Budd, A., McDowall, J., & Brooksbank, C. (2010). Bioinformatics training: a review of challenges, actions and support requirements. *Brief Bioinformatics*, Volume 11, Issue 6, November 2010, Pages 544–551. <https://doi.org/10.1093/bib/bbq021>
- Serban, M. (2020). Exploring modularity in biological networks. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2020, 375:20190316. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0316>
- Setubal, J. C. (2003). A origem e o sentido da bioinformática. *Revista Científica da SBPC*, <http://www.comciencia.br/reportagens/bioinformatica/bio10.shtml>, 2003.
- Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N. S., Wang, J. T., Ramage, D., & Ideker, T. (2003) (2003). Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res*, 13(11):2498–2504. <https://doi.org/10.1101/gr.1239303>

- Silva, N. C. (2017). *Uso de antioxidantes em diluentes de criopreservação de sêmen bovino*. 2017. 95 f. Tese (Doutorado em Zootecnia) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017. <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/8042>
- Silva, S. M. M., Silva, C. A. G., Bazzo, Y. M. F., Magalhães, P. O., & Silveira, D. (2015). Eugenia Dysenterica Mart. Ex DC. (cagaita): Planta brasileira com potencial terapêutico. *Infarma Ciências Farmacêuticas*, 27(1), 49-95. <http://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v27.e1.a2015.pp49-95>
- Silvío, R.. (2019). Neem, Nim ou Margosa – Azadirachta indica A. Juss 2019. Acesso em 08 de abril de 2020: <https://www.gov.br/fundaj/pt-br/destaques/observa-fundaj-itens/observa-fundaj/plantas-xerofilas/neem-nim-ou-margosa-2013-azadirachta-indica-a-juss>
- Sobreira Neto, J. A. (2008). *Avaliação “in vitro” e “in vivo” do sêmen equino diluído em água de coco em pó (ACP-105) e resfriado a 5°C*. 2008. Universidade de Brasília Faculdade de Agronomia E Medicina Veterinária. 2008. <https://1library.org/document/z3159rdy-avaliacao-vitro-semen-equeino-diluido-agua-coco-resfriado.html>
- Sousa, F. J. S. A., do Espírito Santo, B. L. S., Sasso, S., Santana, L. F., Restel, T. I., Cardoso, C. A. L., & de Cássia Freitas, K. (2016). Resumo: Efeito do extrato da folha da cagaiteira (Eugenia dysenterica DC.) no peso corporal e no consumo alimentar em animais submetidos à dieta hipercalórica. *PECIBES*, supl. 2, 1, 2016. *Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde (PECIBES)*, 2(2). <https://periodicos.ufms.br/index.php/pecibes/article/view/4854>
- Souza, M. D., Gomes, P. A., Souza Júnior, I. T., Fonseca, M. M., Siqueira, C. S., Figueiredo, L. D., & Martins, E. R. (2007). Influência do sombreamento na produção de fitomassa e óleo essencial em alecrim-pimenta (Lippia sidoides Cham.). *Revista Brasileira de Biociências*, 5(2), 108-110. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722011000200016>
- Subramanya, S.H., Lama, B. & Acharya, K.P. (2020). Impact of COVID-19 pandemic on the scientific community. *Qatar Med J* 2020(1):21. 10.5339/qmj.2020.21
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Nastou, K. C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., & von Mering, C. (2021). The STRING database in 2021: customizable protein–protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic acids research*, 49(D1), D605-D612. 10.1093/nar/gkaa1074
- Tian, W., Zhang, L. V., Taşan, M., Gibbons, F. D., King, O. D., Park, J., & Roth, F. P. (2008). Combining guilt-by-association and guilt-by-profiling to predict *Saccharomyces cerevisiae* gene function. *Genome biology*, 9(1), 1-21. <http://dx.doi.org/10.1186/gb-2008-9-s1-s7>
- Vitek, Renan et al. (2013). *Estudo químico e avaliação da atividade antioxidante das substâncias isoladas da casca do caule e folhas de Eugenia dysenterica DC. (Myrtaceae)*. 2013. 8 f. Dissertação (Mestre em Química) – Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, 2013. <http://ri.ufmt.br/handle/1/1620>
- Wieczorek, Emilio Mario & Leal, Eduardo. (2002). *Caminhos e Tendências do uso de Banco de Dados em Bioinformática*. Prática de Sistemas de Informação I-Estágio. Curso de Sistemas de Informação, Centro Universitário Luterano de Palmas-CEULP/ULBRA, 2002. [https://www.researchgate.net/publication/238621717\\_Caminhos\\_e\\_Tendencias\\_do\\_uso\\_de\\_Banco\\_de\\_Dados\\_em\\_Bioinformatica](https://www.researchgate.net/publication/238621717_Caminhos_e_Tendencias_do_uso_de_Banco_de_Dados_em_Bioinformatica)
- Wu, M., Zeng, W., Liu, W., Lv, H., Chen, T., & Jiang, R. (2018). Leveraging multiple gene networks to prioritize GWAS candidate genes via network representation learning. *Methods*. 2018, 145:41–50. 10.1016/j.ymeth.2018.06.002
- Xing, C. & Dunson, D.B. (2011). Bayesian inference for genomic data integration reduces misclassification rate in predicting protein-protein interactions. *PLoS Comput. Biol.* 2011, 7:e1002110. 10.1371/journal.pcbi.1002110
- Ywata, C, Antônio, J. & Cordeiro, R. (2005). *Medicina Natural*, Três, 2005. p 35.
- Zhang, W., Sun, F. & Jiang, R. (2011). Integrating multiple protein-protein interaction networks to prioritize disease genes: a Bayesian regression approach. *BMC Bioinformatics*. 2011, 12(Suppl.1):S11. 10.1186/1471-2105-12-S1-S11
- Zaki, M. J., Meira Jr, W., & Meira, W. (2014). *Data mining and analysis: fundamental concepts and algorithms*. Cambridge University Press.