



ANÁLISE DOS PADRÕES DE PRESSÃO SELETIVA EM GENES ASSOCIADOS A ENCEFALIZAÇÃO EM LINHAGENS DE DELPHINIDAE

Palavras-Chave: ENCEFALIZAÇÃO, CETÁCEOS, EVOLUÇÃO MOLECULAR

Autores(as):

ANA LIVIA DE PINHO BARRETO, IB – UNICAMP

MARIANA SANTOS MELO, IB – UNICAMP

PROF^a. DR^a. MARIANA FREITAS NERY (co-orientadora), IB – UNICAMP

PROF^a. DR^a. FLÁVIA MARIA DARCIE MARQUITTI (orientadora), IB – UNICAMP

INTRODUÇÃO

Os cetáceos, pertencentes às subordens Mysticeti (baleias com barbatanas) e Odontoceti (baleias com dentes), constituem um grupo de mamíferos aquáticos altamente especializados, cuja história evolutiva é marcada por notáveis transformações morfológicas, fisiológicas e comportamentais (Fordyce & De Muizon, 2001). Entre os odontocetos, os representantes da família Delphinidae destacam-se por apresentarem elevado grau de encefalização e comportamentos sociais complexos, como o uso de ecolocalização para orientação e forrageamento, comunicação acústica intrincada, uso de ferramentas e manifestações epimeléticas¹ (Bearzi & Reggente, 2018; Krützen et al., 2005; May-Collado et al., 2007; Turner & Norris, 1966).

Curiosamente, evidências paleontológicas indicam que os primeiros cetáceos, pertencentes à subordem extinta Archaeoceti, apresentavam baixos índices de encefalização (Thewissen et al., 2009). Contudo, a partir do final do Eoceno e início do Oligoceno, há aproximadamente 34 milhões de anos, observou-se um aumento significativo do volume cerebral relativo nas linhagens remanescentes (Barnes; Domning & Ray, 1985). Entre os odontocetos, tal aumento foi intensificado por uma redução proporcional do tamanho corporal, resultando em coeficientes de encefalização² superiores à média dos demais mamíferos ($EQ \approx 2,88$), exceto o *Homo sapiens* ($EQ \approx 7$) (Manger et al., 1998; Marino & McShea; Uhen, 2004). Estudos neuroanatômicos também corroboram essa tendência, revelando uma densidade de neurônios neocorticais superior àquela observada em qualquer outro mamífero de grande cérebro, inclusive os humanos (Mortensen et al., 2014).

Diversas hipóteses foram propostas para explicar as forças evolutivas responsáveis por esse padrão de encefalização, incluindo fatores como a ecolocalização, as exigências cognitivas impostas por estratégias de forrageamento em ambientes tridimensionais, a termorregulação em águas frias e, mais recentemente, a complexidade social (Manger, 2006; Marino, 1996; Würsig, 1989). Nesse contexto, a Hipótese do Cérebro Social (do inglês *Social Brain Hypothesis*, *SBH*), originalmente formulada para explicar a expansão encefálica em primatas, tem sido adaptada à realidade cetácea, ao postular que a vida em sociedades coesas e dinâmicas impõe demandas cognitivas que favorecem o aumento do volume cerebral (Fox et al., 2017; Humphrey & Ford, 1976; Silk, 2002).

A partir de avanços recentes na genômica comparativa, tornou-se possível investigar os fundamentos moleculares subjacentes à encefalização em cetáceos. Estudos demonstraram sinais de seleção positiva em diversos genes envolvidos no desenvolvimento e na organização do tecido neural. Dentre os *loci* com relevância funcional identificados na literatura, destacam-se *AP4S1*, *TRNP1*, *TTR* e *CNPY1*, além de alguns genes do complexo de microcefalia como *MCPH1*, *WDR62*, *CDK5RAP2*, *ASPM* e *CEP152*, todos implicados em processos como proliferação neuronal, desenvolvimento e dobramento

¹ Ações de cuidado a conspecíficos em situações de sofrimento ou óbito (Bearzi & Reggente, 2018).

² O coeficiente de encefalização (EQ) consiste em uma métrica empregada na avaliação do tamanho relativo do cérebro, correspondendo à relação do tamanho real do cérebro e o tamanho cerebral esperado a partir do tamanho corporal do organismo analisado (Jerison, 1973).

cortical, montagem do centróssomo, manutenção das conexões sinápticas e o aumento do volume encefálico em mamíferos (Kliesmete et al., 2021; McGowen et al., 2012; Xu et al., 2012, 2017).

Diante desse panorama, este estudo se propôs a analisar os padrões de evolução molecular de genes associados à encefalização em representantes da família Delphinidae, com o intuito de identificar sinais de pressão seletiva que possam ter sustentado a evolução da cognição nesses organismos e contribuir para a compreensão dos mecanismos evolutivos que regem a encefalização em Mammalia.

METODOLOGIA:

Para analisar os padrões de seleção evolutiva em genes associados à encefalização em espécies da família Delphinidae, foram realizadas etapas envolvendo a aquisição e o alinhamento de sequências ortólogas, a construção de árvores filogenéticas e a avaliação de modelos de evolução molecular.

Inicialmente, foram obtidas sequências ortólogas dos genes *AP4E1*, *AP4S1*, *AP4B1*, *AP4M1*, *TTR*, *CNPY1*, *ADCYAP1*, *TRNP1*, além de genes do complexo de microcefalia, a partir do banco de dados público NCBI (do inglês *National Center for Biotechnology Information*). As sequências codificadoras de proteínas foram alinhadas utilizando-se o software MACSE (do inglês *Multiple Alignment of Coding Sequences*), que permite a realização de alinhamentos múltiplos com base na tradução dos nucleotídeos em aminoácidos (Ranwez et al., 2018). Para cada gene, foram realizados três conjuntos de alinhamento: (i) contemplando representantes das principais ordens de mamíferos placentários (Eutheria); (ii) restrito à ordem Artiodactyla; e (iii) exclusivo para espécies da família Delphinidae. Os alinhamentos dos conjuntos Eutheria e Artiodactyla foram utilizados em análises baseadas nos modelos de evolução *branch*, *branch-site* e BUSTED. Por sua vez, os alinhamentos referentes à Delphinidae foram empregados nas análises com os modelos de sítio (*site models*) e FUBAR.

A construção das filogenias envolveu duas abordagens complementares. As árvores gênicas foram inferidas com base nos alinhamentos específicos de cada gene, por meio do software IQ-TREE, o qual utiliza máxima verossimilhança para reconstrução filogenética (Nguyen et al., 2015). Paralelamente, foram utilizadas árvores de espécies extraídas de uma super-árvore de Mammalia, publicada por Upham (2019) e disponibilizada no portal VertLife. A adoção dessas duas fontes filogenéticas visou mitigar os efeitos de possíveis taxas evolutivas aceleradas em determinados genes, que poderiam comprometer a topologia das árvores baseadas exclusivamente em sequências. Ambas as filogenias foram utilizadas como topologias de entrada nos modelos de seleção, permitindo a comparação entre os resultados obtidos.

A etapa central da análise consistiu na avaliação da pressão seletiva atuante sobre os genes-alvo, por meio da razão ω (ômega), definida como a taxa de substituições não sinônimas (dN) em relação às substituições sinônimas (dS). Os valores de ω foram estimados a partir de modelos de máxima verossimilhança implementados no software PAML (versão 4.4), utilizando o algoritmo *codeML* (Yang, 2007). Valores de ω superiores a 1 indicaram seleção positiva, ao passo que valores inferiores a 1 sugeriram seleção purificadora, e valores próximos de 1 apontaram para evolução neutra.

Para a identificação de sítios sob possível seleção positiva, foram empregados os modelos M0, M1a, M2a, M7 e M8. Comparações entre esses modelos, mediante testes de razão de verossimilhança (do inglês *Likelihood Ratio Tests*, *LRT*), permitiram identificar padrões de heterogeneidade seletiva entre os sítios codificadores. Quando os modelos M2a e M8 apresentaram melhor ajuste, procedeu-se à análise bayesiana a fim de estimar a probabilidade posterior de seleção positiva em sítios específicos. Os modelos *branch* e *branch-site* também foram aplicados, com o intuito de detectar sinais de seleção positiva restritos a determinadas linhagens de cetáceos ou a sítios específicos dentro dessas linhagens (Gingerich & Uhen, 1998; Yang & Nielsen, 1998; Yang, 2007).

Por fim, a análise foi refinada com o uso do pacote HyPhy, por meio dos modelos BUSTED e FUBAR (Kosakovsky Pond et al., 2019). O modelo BUSTED possibilitou a detecção de variação na taxa de substituições ao longo de todos os ramos da filogenia, enquanto o modelo FUBAR utilizou métodos bayesianos para identificar sítios sob seleção positiva ($\omega > 1$) ou purificadora ($\omega < 1$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

As análises de evolução molecular não identificaram sinais de seleção para genes *AP4M1*, *AP4S1*, *TRNP1* e *ADCYAP1*. Em contraste, *AP4B1*, *AP4E1*, *CNPY1*, *TTR* e diversos genes associados à

microcefalia (MCPH1 ao MCPH10) exibiram evidências de seleção diferencial nas linhagens de Delphinidae.

Entre os componentes do complexo AP-4, AP4B1 e AP4E1 apresentaram sinais de seleção positiva para os modelos *branch* (AP4E1), *branch-site* (AP4B1, AP4E1), *sites* (AP4E1) e BUSTED (AP4E1). Esse complexo desempenha papel essencial na modulação da plasticidade sináptica, ao regular a excitose de receptores do tipo AMPA (Matsuda et al., 2008, 2008; Moretto et al., 2023). Sua disfunção compromete a fixação da memória e os processos de aprendizagem, indicando que alterações estruturais nestes genes possam ter favorecido o aprimoramento das habilidades cognitivas e comportamentais observadas em Delphinidae.

O gene *TTR*, também sob seleção positiva nos modelos *branch* e *branch-site*, codifica a proteína transtirretina, responsável pelo transporte de hormônios tireoidianos no plasma e no líquido cerebrospinal, além de atuar em conjunto com a proteína de ligação ao retinol (RBP) no transporte de vitamina A. Essa proteína possui ainda propriedades antiamiloidogênicas, exercendo funções neuroprotetoras e participando ativamente na regulação do metabolismo energético cerebral (Liz et al., 2020). A seleção diferencial sobre *TTR* pode estar associada à preservação da integridade funcional e morfológica do encéfalo em golfinhos.

Adicionalmente, diversos genes associados à microcefalia primária hereditária autossômica recessiva (do inglês *Microcephaly Primary Hereditary, MCPH*) apresentaram sinais consistentes de seleção positiva na linhagem de Delphinidae, como demonstrado na Tabela 1.

O gene *MCPH1* codifica uma proteína que regula o ciclo celular e a divisão simétrica das células progenitoras neurais, etapas críticas para a produção de neurônios durante o desenvolvimento embrionário (Kristofova; Ori; Wang, 2022). De maneira complementar, *MCPH5* (*ASPM*) influencia diretamente a dinâmica do fuso mitótico em neuroblastos, sendo considerado um dos principais determinantes do tamanho cortical em mamíferos (Bond et al., 2002). *MCPH7* (*STIL*), por sua vez, está envolvido na duplicação dos centríolos e na manutenção da integridade cromossômica, equilibrando proliferação e diferenciação celular (Patwardhan et al., 2018). Já *MCPH9* participa da organização dos microtúbulos e da funcionalidade do centrossoma, assegurando a orientação mitótica adequada durante a divisão celular (Faheem et al., 2015).

Tabela 1 – Resultados significativos parciais de codeML e BUSTED para os genes associados à microcefalia.

Gene	Alinhamento	Árvore	Modelo	2ΔL	ω0	ω1	SSP
MCPH1	Eutheria	Gene	Branch-site	41,197**	0,157	12,149	713** 732**
	Cetartiodactyla			64,514**	0,133	17,752	689** 709** 711** 712**
	Eutheria	Espécie		115,948**	0,157	24,626	689** 709** 711** 712** 785** 787**
	Cetartiodactyla			118,585**	0,184	25,430	803** 713** 745** 809** 811** 827**
	Eutheria	Gene	Branch	3,842*	0,536	0,736	-
	Eutheria	Espécie		41,330**	0,524	0,748	-
	Eutheria	Gene	BUSTED	137,495**	0,779	999999171,596	-
	Cetartiodactyla	Gene		126,039**	0,652	3015,245	-
	Eutheria	Espécie		156,515**	0,527	840,303	-
	Cetartiodactyla			126,961**	0,521	506,567	-
	mSites	Gene	M1a X	30,582**	0	14,199	683** 715**
		Espécie	M2a	47,355**	0,539	28,574	
		Gene	M7 X M8	30,593**	0,006 < ω < 0,006	15,966	683** 715**
		Espécie		49,366**	0,007 < ω < 0,005	37,496	683** 700** 715**
MCPH5	Eutheria	Gene	Branch-site	148,895**	0,151	50	506** 692** 727** 728** 939**
	Cetartiodactyla			148,706**	0,130	44	499** 680** 715** 716** 927**
	Eutheria	Espécie		187,576**	0,150	42	506** 692** 727** 728** 939** 1042** 2429** 3085**
	Cetartiodactyla			189,431**	0,128	38	499** 680** 715** 716** 927** 2398** 2791** 3048**
	Eutheria			Gene	Branch	9,164*	0,393

	Cetartiodactyla	Espécie		12,574**	0,412	0,651	-	
	Eutheria			14,026**	0,393	0,574	-	
	Cetartiodactyla			24,707**	0,410	0,627	-	
MCPH5	Eutheria	Gene	BUSTED	100,522**	1	9999999171,596	-	
	Cetartiodactyla			44,697**	0	23,727	-	
	Eutheria	Espécie		84,835**	1	9999999171,596	-	
	Cetartiodactyla			39,347**	0	16,788	-	
	mSites	Gene	M1a X M2a	112,850**	0,329	27,191	495** 676** 711** 712** 923** 1034** 3588** 4013**	
		Espécie		171,271**	0,317	34,711	495** 676** 711** 712** 923** 1034** 2234** 2394** 2787** 3044** 4013**	
		Gene	M7 X M8	135,010**	0,005 < ω < 0,009	32,836	711** 923**	
		Espécie		174,588**	0,005 < ω < 0,009	40,579	711** 712** 923**	
MCPH7	Eutheria	Gene	Branch-site	45,786**	0,155	30,140	731**	
	Cetartiodactyla			52,540**	0,130	28,712	727** 729**	
	Eutheria	Espécie		204,086**	0,155	92,859	553** 566** 567** 641** 723** 724** 726** 729** 731** 1057** 1324**	
	Cetartiodactyla			203,381**	0,129	90,167	566** 567** 639** 721** 722** 724** 727** 729** 897** 1051** 1311**	
	Eutheria	Gene	Branch	11,828**	0,364	0,759	-	
	Cetartiodactyla			10,522**	0,374	0,745	-	
	Eutheria	Espécie		14,772**	0,354	0,855	-	
	Cetartiodactyla			17,444**	0,366	0,839	-	
	Eutheria	Gene	BUSTED	42,898**	0,025	24,023	-	
	Cetartiodactyla			46,399**	1	57,639	-	
	Eutheria	Espécie		92,405**	1	87,834	-	
	Cetartiodactyla			70,532**	0,2358	90,418	-	
	mSites	Gene	M1a X M2a	64,549**	0,057	38,848	560** 721** 723**	
		Espécie		186,215**	0,049	87,679	560** 561** 563** 633** 715** 716** 718** 721** 723** 732** 1044**	
		Gene	M7 X M8	64,127**	0,005 < ω < 2,217	34,878	560** 633** 721** 723** 730** 732** 891** 970** 1044** 1471**	
		Espécie		183,755**	0,005 < ω < 234,980	68,633	560** 561** 562** 563** 633** 715** 716** 718** 721** 723** 730** 732** 891** 970** 1044** 1286**	
	MCPH9	Eutheria	Gene	Branch-site	59,184**	0,166	23,667	973** 1776** 2146** 2363**
		Cetartiodactyla			45,672**	0,170	18,990	1771** 1865** 2350**
		Eutheria	Espécie		86,549**	0,167	23,478	1776** 1870** 2146** 2363**
		Cetartiodactyla			78,516**	0,164	22,164	1771** 1865** 2091** 2350**
Eutheria		Gene	Branch	9,131**	0,420	0,681	-	
Cetartiodactyla				6,009*	0,454	0,676	-	
Eutheria		Espécie		12,006**	0,420	0,718	-	
Cetartiodactyla				7,091**	0,454	0,690	-	
Eutheria		Gene	BUSTED	36,037**	0,643	9999999171,596	-	
Cetartiodactyla				6,465*	0	7,040	-	
Eutheria		Espécie		34,086**	1	1187,774	-	
Cetartiodactyla				7,872**	1	468,050	-	
mSites		Gene	M1a X M2a	44,823**	0,36587	18,565	799** 1734** 1827** 2095** 2311**	
		Espécie		62,352**	0	25,347	962** 1734** 1827** 2053** 2095** 2311**	
		Gene	M7 X M8	34,092**	0,005 < ω < 1,839	5,755	799** 1734** 1827** 2095** 2311**	
		Espécie		62,358**	14,203 < ω < 26,279	21,706	962** 1734** 1827** 2053** 2095** 2311**	

Legenda: No teste de razão de verossimilhança (LRT), o valor de $2\Delta L$ é comparado à distribuição qui-quadrado (X^2), com valores críticos de 3,84 para 95% e 6,63 para 99% de confiança. Para os modelos de sítio (M2a e M8), a distribuição qui-quadrado (X^2) tem valores críticos de 5,99 para 95% e 9,21 para 99%

de confiança. $2\Delta L$: duas vezes a diferença entre os logaritmos dos modelos nulo e alternativo; ω_0 : taxa estimada para todos os ramos, exceto as espécies de interesse; ω_1 : taxa estimada para as espécies da família Delphinidae; SSP: sítios sob seleção positiva, onde * equivale ao valor de $p < 0,05$ e ** Valor de $p < 0,01$. ω (dN/dS) representa razão entre as taxas de substituição não sinônimas (dN) e sinônimas (dS), estimando a intensidade da pressão seletiva: $\omega > 1$ = seleção positiva; $\omega < 1$ = seleção purificadora; $\omega = 1$ = evolução neutra.

Além dos genes apresentados na Tabela 1, outros *loci* do complexo de microcefalia também exibiram sinais de seleção positiva.

O gene *MCPH2* atua na duplicação centriolar dependente do centríolo-mãe e na migração neuronal, ambos processos essenciais para a formação adequada das camadas corticais (Kodani et al., 2015; Yu et al., 2010). De maneira semelhante, *MCPH3* regula o checkpoint mitótico, o acoplamento dos centríolos e a nucleação de microtúbulos, além de controlar a maturação centrossomal por meio da interação com proteínas da matriz pericentriolar (Bouguenina et al., 2017; Mori et al., 2015); enquanto *MCPH4* codifica um componente do complexo KNL1 do cinetócoro externo, essencial para a ligação estável dos microtúbulos ao cinetócoro e para a ativação do ponto de checagem do fuso mitótico, contribuindo diretamente para a segregação cromossômica e a progressão adequada da mitose (Bajaj et al., 2018; Obuse et al., 2004; Petrovic et al., 2016).

Outros genes, como *MCPH6* e *MCPH8*, desempenham funções centrais na biogênese e alongação de centríolos, atuando como reguladores do crescimento microtubular e da coesão centriolar. Esses genes também são responsáveis pela organização da ancoragem de proteínas satélites centriolares, indispensáveis à estabilidade estrutural do centrossoma (Chang et al., 2016; Kraatz et al., 2016; Tang et al., 2011; Zheng et al., 2016).

Diferentemente dos demais, *MCPH10* apresenta um papel predominante na regulação epigenética da expressão gênica, mediada por complexos metiltransferases de histonas. Essa atuação é determinante para a autorrenovação e proliferação de progenitores neurais, além de influenciar vias transcricionais associadas ao desenvolvimento encefálico e à manutenção da plasticidade cerebral (Yang et al., 2012).

Em conjunto, os sinais de seleção positiva identificados nesses genes sugerem a ocorrência de pressões adaptativas em vias celulares críticas para a expansão do córtex cerebral, refletindo possíveis aprimoramentos funcionais relacionados à complexidade cognitiva observada nas linhagens de Delphinidae.

CONCLUSÕES:

As evidências de seleção positiva em genes relacionados ao complexo AP-4, à função neuroprotetora (*TTR*) e ao desenvolvimento cortical (*MCPH-associated genes*) indicam que a linhagem de Delphinidae foi submetida a pressões seletivas voltadas à modulação de processos celulares e moleculares essenciais à neurogênese e à plasticidade sináptica. A ausência de sinais seletivos em determinados genes sugere uma adaptação funcionalmente direcionada, e não generalizada. De forma integrada, os dados sustentam a hipótese de que a evolução das capacidades cognitivas e comportamentais em Delphinidae resultou, ao menos em parte, de modificações adaptativas em genes reguladores da neurogênese e da divisão celular em contextos específicos do desenvolvimento, contribuindo para a ampliação do volume encefálico e para a complexificação da arquitetura neural do grupo.

BIBLIOGRAFIA

- BAJAJ, Rakhi et al. **KNL1 Binding to PPI and Microtubules Is Mutually Exclusive**. *Structure* (London, England: 1993), v. 26, n. 10, p. 1327-1336, 2 out. 2018.
- BARNEK, Lawrence G.; DOBSON, Dale; STAYEN, OFER; FISHBEIN, MAMMAK. *Marine Mammal Science*, v. 1, n. 1, p. 15-53, jan. 1985.
- BEARZI, Giovanni; REGENTINI, Melissa A. L. **Epileptic Behavior**. In: *Encyclopedia of Marine Mammals*, (S.J. Eble, ed.), p. 337-338.
- BOND, Jacquelyn et al. **ASPM is a major determinant of cerebral cortical size**. *Nature Genetics*, v. 32, n. 2, p. 316-320, out. 2002.
- BORGIGNA, Hilda et al. **EB1-binding-microcephaly protein complex promotes centrosomal microtubule functions**. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 114, n. 50, p. E1087-E1096, 12 dez. 2017.
- CHANG, Qing-Wen et al. **CDP25 interacts with microtubules and is required for centriole elongation**. *Journal of Cell Science*, v. 129, n. 13, p. 2501-2513, 1 jul. 2016.
- FAHEEM, Muhammad et al. **Molecular genetics of human primary microcephaly: an overview**. *BMC Medical Genetics*, v. 8, n. 1, p. 54, 15 jan. 2015.
- FORDYCE, Robert DE MUDDON, Christian. **Evolutionary history of cetaceans: A review**. In: *Secondary Adaptation of Terrestrial to Life in Water*, (S.J. Eble, ed.), p. 169-233.
- FOX, Karen C. R.; MUTHUKRISHNA, Michael; SHULTZ, Susanne. **The social and cultural roots of whale and dolphin brains**. *Nature Ecology & Evolution*, v. 1, n. 11, p. 1699-1705, 16 out. 2017.
- GONGERKUP, P.; UHEN, M. **Likelihood estimation of the time of origin of Cetacea and the time of divergence of Cetacea and Artiodactyla**. *Palaontologia Electronica*, 1998.
- HUMPHREY, N. K.; FORD, Henry. **The social function of intellect**. 1976.
- HERSON, Henry. **Evolution of the Brain and Intelligence**. (S.J. Eble, ed.), 1973.
- KLIEMMETE, Zsuzsanna et al. **TRNP1 sequence, function and regulation co-evolve with cortical folding in mammals**. *bioRxiv*, 5 fev. 2021.
- KODANI, Kodan et al. **Centriolar satellites assemble centrosomal microcephaly protein to recruit CDK2 and promote centriole duplication**. *elife*, v. 4, p. e07519, 22 ago. 2015.
- KOSKOVSKY, Sergei L. et al. **HyPr 2.5—A Customizable Platform for Evolutionary Hypothesis Testing Using Phylogenetics**. *Molecular Biology and Evolution*, v. 37, n. 1, p. 295-297, 27 ago. 2019.
- KRAATZ, Sebastian et al. **The Human Centriolar Protein CEP135 Contains a Two-Stranded Coiled-Coil Domain Critical for Microtubule Binding**. *Structure*, v. 24, n. 8, p. 1358-1371, 2 ago. 2016.
- KRSTICHOVA, Marina; ORI, Alessandro; WANG, Zhao-Qi. **Modified Microcephaly-Related Gene MCPH1**. *Cells*, v. 11, n. 2, p. 275, 14 jan. 2022.
- KURTZEN, Michael et al. **Cultural transmission of tool use in bottlenose dolphins**. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 102, n. 23, p. 8939-8943, 21 jan. 2005.
- LIZ, Maria Almada et al. **A Narrative Review of the Role of Transcription in Health and Disease**. *Neurology and Therapy*, v. 9, n. 2, p. 399-402, 1 dez. 2020.
- MANGIER, P. et al. **Modular subunits of dolphin insular cortex: does evolutionary history repeat itself?** *Journal of Cognitive Neuroscience*, v. 10, n. 2, p. 153-166, mar. 1998.
- MANGIER, Paul R. **An examination of cetacean brain structure with a novel hypothesis correlating thermogenesis to the evolution of a big brain**. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, v. 81, n. 2, p. 282-338, maio 2006.
- MARINO, Lori. **What can dolphins tell us about primate evolution?** *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews*, v. 5, n. 3, p. 81-86, 1996.
- MARINO, Lori; MCHESHA, Daniel W.; UHEN, Mark D. **Origin and evolution of large brains in toothed whales**. In: *Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, v. 281A, n. 2, p. 1247-1255, 2004.
- MATSUDA, Shinya et al. **Actin filaments in autophagosomes in neuronal axons lacking adaptor protein F-Actin**. *Neuron*, v. 57, n. 5, p. 710-725, 13 mar. 2008.
- MAY-COLLADO, Laura J.; ANONSON, Inge; WARTZOK, Douglas. **Phylogenetic review of total sound production in whales in relation to socially**. *BMC Evolutionary Biology*, v. 7, n. 1, p. 136, 10 ago. 2007.
- MCGOWAN, Michael R.; GROSSMAN, Lawrence I.; WILDMAN, Derek E. **Dolphin genome provides evidence for adaptive evolution of nervous system genes and a molecular rate slowdown**. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 279, n. 1743, p. 3643-3651, 22 set. 2012.
- MORETTO, Eduardo et al. **The tetrapeptide TSPAS regulates AMPARs function by interacting with the AP1 complex**. *PLoS One*, v. 10, n. 11, p. e0149968, 11 nov. 2015.
- MORI, Yusuke et al. **Centriolar Protein CEP135 Contains a Two-Stranded Coiled-Coil Domain Critical for Microtubule Binding**. *PLoS One*, v. 10, n. 10, p. e0149968, 11 nov. 2015.
- MORENSEN, Heidi S. et al. **Quantitative relationships in dolphin neocortex**. *Frontiers in Neuroanatomy*, v. 8, 26 nov. 2014.
- NGUYEN, Lam-Tung et al. **IQ-TREE: A Fast and Effective Stochastic Algorithm for Estimating Maximum-Likelihood Phylogenies**. *Molecular Biology and Evolution*, v. 32, n. 1, p. 268-274, 1 jan. 2015.
- OBUSE, Chikashi et al. **A conserved Msi2 centromere complex is linked to heterochromatin PPI and outer kinetochore protein Zint-1**. *Nature Cell Biology*, v. 6, n. 11, p. 1135-1141, nov. 2004.
- PATWARDHAN, Dhriti et al. **STH1 balancing primary microcephaly and cancer**. *Cell Death & Disease*, v. 9, n. 2, p. 65, 19 jan. 2018.
- PETROVIC, Anton et al. **Structure of the Msi2 Complex and Molecular Basis of Its Interaction with CENP-C at Human Kinetochore**. *Cell*, v. 167, n. 4, p. 1028-1040, 15 maio 2016.
- RANVETZ, Vincent et al. **MACSE v2: Toolkit for the Alignment of Coding Sequences Accounting for Frameshifts and Stop Codons**. *Molecular Biology and Evolution*, v. 35, n. 10, p. 2582-2584, 1 out. 2018.
- SHUK, Anshu R. **Using the 'F'-Word in Primatology**. *Behaviour*, v. 139, n. 2/3, p. 421-446, 2002.
- SHUK, Chieh-Ju C. et al. **The human microcephaly protein STH1 interacts with CPAP and is required for procestrite formation**. *The EMBO Journal*, v. 30, n. 23, p. 4790-4804, 30 nov. 2011.
- THEWISSEN, J.G.M. et al. **From Land to Water: the Origin of Whales, Dolphins, and Porpoises**. *Evolution: Education and Outreach*, v. 2, n. 2, p. 272-288, jan. 2009.
- TURNER, Ronald N.; NORRIS, Kenneth S. **Discriminative education in a porpoise**. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, v. 9, n. 5, p. 535-544, set. 1966.
- UPHAM, Nathan S.; ESSELSTYIN, Jacob A.; JETZ, Walter. **Inferring the mammalian tree: Species-level sets of phylogenies for questions in ecology, evolution, and conservation**. *PLOS Biology*, v. 17, n. 12, p. e2009494, 4 dez. 2019.
- WIRESKI, Ronald. **Cetaceans**. *Science*, v. 244, n. 4912, p. 1550-1557, 30 jan. 1989.
- XU, Shixia et al. **Positive selection at the ASPM gene coincides with brain size enlargements in cetaceans**. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 279, n. 1746, p. 4433-4440, 12 set. 2012.
- XU, Shixia et al. **Genetic basis of brain size evolution in cetaceans: insights from adaptive evolution of seven primary microcephaly (MCPH) genes**. *BMC Evolutionary Biology*, v. 17, n. 1, p. 206, 29 ago. 2017.
- YANG, Yiwei et al. **Microcephaly Gene Links Trithorax and REST/NRSF to Control Neural Stem Cell Proliferation and Differentiation**. *Cell*, v. 151, n. 5, p. 1097-1112, 21 nov. 2012.
- YANG, Zhenzhen; PAN, Li. **Phylogenetic analysis by maximum likelihood**. *Molecular Biology and Evolution*, v. 24, n. 8, p. 1586-1591, ago. 2007.
- YU, Timothy W. et al. **Mutations in WDR62, encoding a centrosome-associated protein, cause microcephaly with simplified gyri and abnormal cortical architecture**. *Nature Genetics*, v. 42, n. 11, p. 1015-1020, nov. 2010.
- ZHENG, Xiangdong et al. **Molecular basis for CPAP-tubulin interaction in controlling centriolar and ciliary length**. *Nature Communications*, v. 7, n. 1, p. 11874, 16 jun. 2016.