

# Análise de lacunaridade em simulação de sequências de DNA

Leandro R. R. Lucena<sup>1</sup>,

UAST – UFRPE, 56.909-535, Serra Talhada/PE.

**Resumo.** O DNA ou ácido desoxirribonucleico é uma molécula que existe dentro das células de todos os seres vivos, é encontrado mais especificamente nos cromossomos. As sequências de DNA podem ser representadas através de longas cadeias de letras A, C, G, T chamados de nucleotídeos. O objetivo deste estudo é verificar diferentes padrões em sequência de DNA de diferentes tamanhos e com percentual de ocorrências dos nucleotídeos diferentes através do método de análise de lacunaridade. Sequências de DNA de tamanhos 5000, 15000 e 100000 utilizando diferentes proporções de ocorrências das bases (A, C, G e T) foram simuladas para aplicação do método de análise de lacunaridade. Os resultados mostraram que quanto maior a ocorrência de uma determinada base na sequência de DNA menor é o valor de lacunaridade indicando um comportamento mais uniforme da distribuição da base dentro da sequência de DNA independente do tamanho da sequência.

**Palavras-chave:** *Lacunaridade; Sequências de DNA; Simulação.*

## 1. Introdução

O DNA ou ácido desoxirribonucleico é uma molécula que existe dentro das células de todos os seres vivos, é encontrado mais especificamente nos cromossomos. Na composição do DNA entram quatro bases nitrogenadas chamadas de nucleotídeos, ou simplesmente, de bases: adenina (A), guanina (G), timina (T) e citosina (C). A molécula de DNA tem uma estrutura semelhante à de uma escada torcida, formando um espiral. Os nucleotídeos formam os degraus, estando a adenina emparelhada com a timina e a guanina com a citosina

---

<sup>1</sup>leandroricardo\_est@yahoo.com.br

constituindo uma dupla seqüência de bases (Pedrosa, 2013) (Griffiths et al., 2000) conforme pode-se observar na Figura 1.

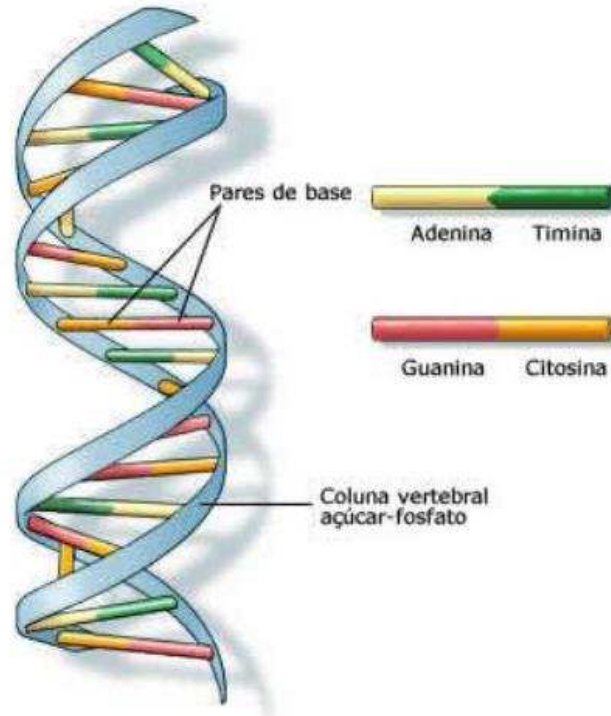


Figura 1: Forma do DNA

As seqüências de DNA podem ser representadas através de longas cadeias de letras A, C, G, T. A localização física do nucleotídeo na seqüência de DNA é denominada sítio (Griffiths et al., 2000). Associa-se ao ácido desoxirribonucleico (DNA) à hereditariedade que desvenda a sua natureza (Avery et al., 1994). A estrutura da molécula de DNA, formada por duas cadeias enroladas em hélice, constituída por seqüência de nucleotídeos (Watson e Crick, 1953).

Com a descoberta do DNA começou o desenvolvimento de técnicas para a sua análise, principalmente a partir dos anos 60. Hoje em dia a genética está presente em várias áreas do conhecimento, como por exemplo: medicina, agricultura, farmácia, história, identificação de paternidade e resolução de alguns crimes.

O uso dos sequenciadores automáticos é essencial quando se deseja re-

alizer sequenciamento em larga escala, como nos projetos genoma. O desenvolvimento e utilização de sequenciadores automáticos tornam mais eficientes e rápidos o sequenciamento de DNA, já que as etapas de leitura do gel e o processamento de sequências são realizadas através de programas de computador. O sequenciamento de DNA é um processo que determina a ordem dos nucleotídeos (blocos que constituem a molécula de DNA) em uma amostra. Existem vários métodos disponíveis, e cada um apresenta vantagens e desvantagens.

Dentre as novas técnicas de sequenciamento chamadas de sequenciamentos de nova geração podemos destacar as plataformas: 454 FLX, Applied Biosystems (SOLiD system) e o Heliscope True Single Molecule Sequencing (tSMS). Essas plataformas possuem características comuns em relação à economia de tempo e custo do sequenciamento (Carvalho e Silva, 2010). Atualmente existem cada vez mais sequências de DNA de tamanhos maiores para serem analisadas e a quantidade de sequências que se está analisando faz com que, computacionalmente, tenha-se um processo muito lento recorrendo assim a metodologias com desempenho computacional satisfatório como o método de análise de lacunaridade.

A lacunaridade é um método de avaliação da distribuição do tamanho de lacunas dentro de um sistema físico (Mandelbrot, 1982). Originalmente, a lacunaridade foi desenvolvida para detecção de padrões de texturas de objetos fractais, mas pode ser generalizado para qualquer padrão espacial, incluindo aqueles com propriedades fractais e multifractais e pode ser usado tanto com os dados quantitativos quanto para dados binários e também em dimensões 1D, 2D e 3D (Plotnick et al., 1996).

## 2. Objetivos

- Verificar diferentes padrões em sequência de DNA de diferentes tamanhos e com percentual de ocorrências dos nucleotídeos diferentes através do método de análise de lacunaridade.

## 3. Metodologia

### 3.1 Dados

Foram simuladas sequências de DNA de tamanhos 5.000, 15.000 e 100.000. Para cada base (A, C, G e T), era atribuído um percentual de ocorrência dentro da sequência de DNA. Para compor a sequência o processo de seleção foi realizado da seguinte maneira: uma das bases dentro uma amostra de tamanho quatro era selecionada para compor a sequência naquela posição (ver exemplo abaixo), este processo foi repetido 5.000, 15.000 e 100.000 vezes. Por exemplo: Suponha que uma sequência de DNA de tamanho dez, simulada aleatoriamente fosse definida por:

AACGTCCAGT

O primeiro nucleotídeo da sequência foi selecionado da seguinte forma: uma variável contendo os valores 1-A, 2-C, 3-G e 4-T foi criada, selecionava-se por meio de sorteio computacional um dos valores supracitados, sendo referido valor utilizado como a primeira letra da sequência no exemplo foi selecionado o valor 1 correspondente a letra A. Este processo era repetido ao longo de toda sequência de DNA. No exemplo acima os valores selecionados em cada passo foram: 1123422134.

### 3.2 Lacunaridade

Vários métodos para o cálculo da lacunaridade foram desenvolvidos com o avanço computacional (Gefen et al., 1983); (Voss, 1986); (Lin e Yang, 1986); (Allain e Cloitre, 1991); (Dong, 2000); (Lucena e Xavier Jr., 2020), entre eles destaca-se o algoritmo de deslizamento de caixa (método apresenta os melhores resultados em relação a esforço computacional no cálculo da lacunaridade) "gliding box" (Allain e Cloitre, 1991). Esse método é amplamente utilizado nos estudos de ecologia (Plotnick et al., 1993) que usou a lacunaridade para desenvolver índice de textura de florestais, enquanto Malhi e Cuesta (2008) avaliaram imagens de IKONOS nas florestas tropicais da Amazônia. Na geologia pode-se destacar o estudo de Roy et al. (2010).

Na área de tecnologia de alimentos Camilo et al. (2010) que detectou padrões na cristalização da cana de açúcar utilizando imagens fractais com auxílio da análise de lacunaridade 2D verificando que a mesma apresentou

padrões diferentes, enquanto Li et al. (2012) utilizou análise de lacunaridade para estudar a avaliação automática de melão e observou que a lacunaridade é diferente em as fases de crescimento do melão. Na área de planejamento urbano Myint e Lam (2005) conseguiram distinguir dois padrões urbanos, um padrão onde existem maior concentração de casa e outro com menos concentração de habitações, em imagens de textura na cidade de Oklahoma utilizando análise de lacunaridade 2D. Na climatologia podemos destacar os trabalhos onde a lacunaridade foi aplicada na precipitação (Lucena et al., 2018), na direção do vento (Lucena e Filho, 2019) e aplicando em focos de queimadas na área da Amazônia Legal (Lucena et al., 2017).

Na área de medicina destacam-se os trabalhos em análise de padrões de retina humana diferenciando padrões de lacunaridade de pacientes sadios e com uma determinada patologia (Cheng e Huang, 2003), radiografias dentárias em que a lacunaridade foi menor em regiões com maior concentração de osso (Yasar e Akqunlu, 2005), imagens de tomografias computadorizadas de ossos trabeculares onde a lacunaridade foi menor em regiões onde apresentaram menos porosidades do osso (Dougherty e Henebry, 2001), análise de angiogramas verificando que a análise de lacunaridade é maior em pacientes patológicos do que em relação a pacientes sadios (Landini et al., 1995), na avaliação de tecidos epidermais em que a lacunaridade foi maior em tecidos epidermais de pacientes patológicos do que em relação a pacientes sem patologias (Karperien e Jelinek, 2015) e na análise da morfologia e remodelação microvascular onde foi possível observar que a lacunaridade é diferente para o córtex, pele e músculos da coxa (Gould et al., 2011).

Na análise de DNA, a lacunaridade é uma medida da distribuição dos segmentos, definido como uma sequência consecutiva contendo uma determinada base (A, C, G e T) escolhida, e as lacunas definidas como uma sequência consecutiva em que a base escolhida não ocupa a sequência. Valores grandes de lacunaridade implicam em grandes tamanhos de lacunas e uma maior heterogeneidade, enquanto que pequenos valores implicam em menores tamanhos de lacunas, o que sugere uma distribuição mais uniforme (Mandelbrot, 1982). Abaixo está descrito os passos para o cálculo da lacunaridade:

Passo 1: Uma caixa de tamanho  $r$  é colocada na origem da sequência de DNA e o número  $s$  de sítios ocupados (com uma determinada base A, C, G e T escolhida) é contado.

Passo 2: A caixa é movida ao longo de toda a sequência de DNA, e sua

massa (número dos sítios ocupados contendo a base (A, C, G e T) escolhida) é calculada.

Passo 3: A distribuição de probabilidade de massa da caixa é dada por:

$$P(s, r) = \frac{n(s, r)}{N(r)} \quad (3.1)$$

onde,  $n(s, r)$  é o número de caixas de tamanho  $r$  com massa  $s$  e  $N(r) = N - r + 1$  é o número total de caixas de tamanho  $r$  ( $N$  é o tamanho da sequência de DNA).

Passo 4: A lacunaridade para o tamanho de caixa  $r$  é definida por:

$$L(r) = \frac{M_2}{[M_1]^2} \quad (3.2)$$

onde,  $M_1$  é o primeiro momento da distribuição de  $P(s, r)$  e definido por:

$$M_1 = \sum_{s=0}^r sP(s, r) \quad (3.3)$$

enquanto que é o segundo momento da distribuição de  $P(s, r)$  e definido por:

$$M_2 = \sum_{s=0}^r s^2 P(s, r) \quad (3.4)$$

Passo 5: A lacunaridade diminui com tamanho de caixa e segue uma lei de potência:

$$L(r) = \alpha r^\beta \epsilon \quad (3.5)$$

onde o expoente  $\beta < 0$  pode ser estimado como coeficiente angular da reta  $\log L(r)$  versus  $\log r$  via método de mínimos quadrados e  $\epsilon \sim N(0, \sigma^2)$  (Martinez et al., 2007).

Observe-se, abaixo, um exemplo (exemplo hipotético criado pelo autor onde o próprio atribui os referidos percentuais para cada base) do cálculo da lacunaridade para tamanhos de caixa 2 utilizando a base A como referência e para uma sequência de DNA hipotética de tamanho 50 com 30% de ocorrência para a base A, 16% para C, 20% para G e 34% para T.

TTGTTTCATTAAGGCTGTATGATTATGAAACCGCGAATGGCTCATTAATCA

Utilizado um tamanho de caixa dois, a caixa é colocada no início da sequência e contado quantas bases A preenchem a caixa logo,

T T GTTCATTAAGGCTGTATGATTATGAAACCGCGAATGGCTCATTAAATCA

Observa-se que não existe nenhum sítio ocupado com a base A, então a caixa é deslizada para frente,

T T G TTCATTAAGGCTGTATGATTATGAAACCGCGAATGGCTCATTAAATCA

Novamente verifica-se que não existem sítios ocupados com a base A, este processo é feito até a última caixa ser deslizada e obtermos um dos sítios ocupados com a base A

TTGTTTCATTAAGGCTGTATGATTATGAAACCGCGAATGGCTCATTAAAT C A

Assim define-se a distribuição de massa para a base A (1). Verifica-se que 25 caixas de tamanho 2 não apresentaram a base A, já 19 caixas apresentaram uma base A e cinco caixas apresentaram duas base A, assim pode-se calcular as suas respectivas probabilidades ( $25/49 = 0,51$  para caixas sem nenhuma base A,  $19/49 = 0,388$  para caixas com uma base A e  $5/49 = 0,102$  para caixas com duas base A), logo  $M_1 = 0 * 0,51 + 1 * 0,388 + 2 * 0,102 = 0,592$ , já  $M_2 = 0^2 * 0,51 + 1^2 * 0,388 + 2^2 * 0,102 = 0,796$  obtendo um valor de lacunaridade de 2,271.

Tabela 1: Cálculo da lacunaridade de tamanho de caixa 2 para uma sequência hipotética de tamanho 50 tomando como referência a base A.

$s$	$n(s, r)$	$P(s, r)$	$s * P(s, r)$	$s^2 P(s, r)$	$L(2)$
0	25	0,51	0	0	
1	19	0,388	0,388	0,388	
2	5	0,102	0,204	0,408	
			$M_1 = 0,592$	$M_2 = 0,796$	2,271

No exemplo anterior o cálculo da lacunaridade para as bases C, G e T utilizando a mesma sequência de DNA é observado nas Tabelas 2, 3 e 4, respectivamente.

Tabela 2: Cálculo da lacunaridade de tamanho de caixa 2 para uma sequência hipotética de tamanho 50 tomando como referência a base C.

$s$	$n(s, r)$	$P(s, r)$	$s * P(s, r)$	$s^2 P(s, r)$	$L(2)$
0	34	0,694	0	0	
1	14	0,286	0,286	0,286	
2	1	0,02	0,04	0,08	
			$M_1 = 0,326$	$M_2 = 0,366$	3,444

Tabela 3: Cálculo da lacunaridade de tamanho de caixa 2 para uma sequência hipotética de tamanho 50 tomando como referência a base G.

$s$	$n(s, r)$	$P(s, r)$	$s * P(s, r)$	$s^2 P(s, r)$	$L(2)$
0	31	0,633	0	0	
1	16	0,327	0,327	0,327	
2	2	0,04	0,08	0,16	
			$M_1 = 0,407$	$M_2 = 0,487$	2,94

Tabela 4: Cálculo da lacunaridade de tamanho de caixa 2 para uma sequência hipotética de tamanho 50 tomando como referência a base T.

$s$	$n(s, r)$	$P(s, r)$	$s * P(s, r)$	$s^2 P(s, r)$	$L(2)$
0	21	0,429	0	0	
1	23	0,469	0,469	0,469	
2	5	0,102	0,204	0,408	
			$M_1 = 0,673$	$M_2 = 0,877$	1,936

## 4. Resultados

Utilizando uma sequência de DNA de 5.000 e uma frequência relativa de 45% para a base A, 25% para C, 20% para G e 10% para T, observa-se que os maiores valores de lacunaridade é representado pela base T (base que apresentou a menor frequência ao longo da sequência de DNA) indicando um comportamento heterogêneo da sua distribuição, enquanto que os menores valores de lacunaridade são referentes à base A (base que apresentou a maior frequência ao longo da sequência de DNA) indicando uma distribuição mais uniforme, Tabela 5.



Tabela 5: Valores de lacunaridade para simulação da sequência de DNA de tamanho 5000 e proporções de A=45%, C=25%, 20% e T =10%, respectivamente.

Lacuna- ridade	Tamanho de Janela						
	2	4	8	16	32	64	128
A	1,538	1,265	1,138	1,072	1,038	1,022	1,011
C	2,019	1,609	1,33	1,171	1,087	1,047	1,026
G	2,329	1,804	1,452	1,242	1,133	1,077	1,045
T	4,275	3,005	2,165	1,644	1,309	1,136	1,06

O maior expoente  $\beta$  de lacunaridade é atribuído à base que ocorre com menos frequência (T) na sequência de DNA indicando um comportamento heterogêneo de sua distribuição, enquanto que o menor expoente é referente à base mais frequente (A) na sequência de DNA indicando um comportamento mais uniforme na sua distribuição (Figura 2).

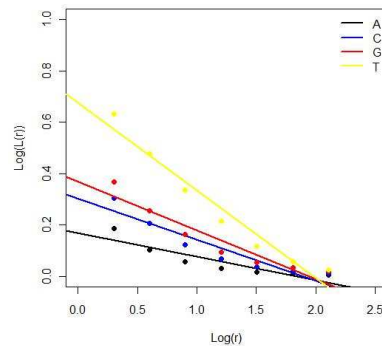


Figura 2: Lacunaridade empírica em relação ao tamanho de janela da sequência de DNA de tamanho 5000 com frequências de 45%, 25%, 20% e 10% para as bases A, C, G e T, respectivamente.

Utilizando uma de sequência de DNA de 5.000 e uma frequência relativa de 35% para a base A, 5% para C, 10% para G e 50% para T, observa-se que a base T (base com maior ocorrência ao longo de toda sequência de DNA) apresentou os menores valores de lacunaridade indicando uma distribuição mais uniforme, enquanto que a base C (base com menores registros ao longo da

sequência de DNA) apresentou os maiores valores de lacunaridade indicando uma distribuição heterogênea de sua distribuição (Tabela 6).

Tabela 6: Valores de lacunaridade para simulação da sequência de DNA de tamanho 5000 e proporções de A=35%, C=5%, G= 10% e T =50%, respectivamente.

Lacuna- ridade	Tamanho de Janela						
	2	4	8	16	32	64	128
A	1,657	1,377	1,211	1,113	1,057	1,026	1,012
C	6,974	4,571	2,964	2,007	1,492	1,22	1,095
G	4,024	2,847	2,019	1,525	1,255	1,119	1,056
T	1,47	1,217	1,107	1,055	1,026	1,012	1,007

Verifica-se que o maior expoente  $\beta$  de lacunaridade é atribuído a base que ocorre com menos frequência (C) na sequência de DNA indicando um comportamento heterogêneo de sua distribuição, enquanto que o menor expoente é referente à base mais frequente (T) na sequência de DNA indicando um comportamento mais uniforme na sua distribuição (Figura 3).

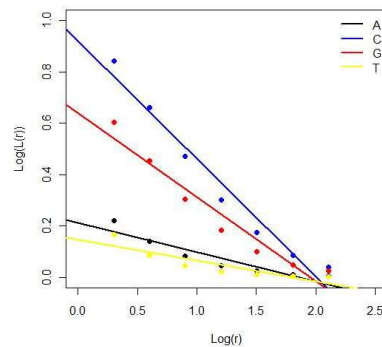


Figura 3: Lacunaridade empírica em relação ao tamanho de janela da sequência de DNA de tamanho 5000 com frequências de 35%, 5%, 10% e 50% para as bases A, C, G e T, respectivamente.

Utilizando uma de sequência de DNA de 15000 e uma frequência relativa de 10% para a base A, 20% para C, 30% para G e 40% para T, observa-se que os maiores valores de lacunaridade é representado pela base que apresenta a

menor frequência (A) ao longo da sequência de DNA indicando um comportamento heterogêneo da sua distribuição, enquanto que os menores valores de lacunaridade são referentes à base que apresentou a maior frequência (T) ao longo da sequência de DNA indicando uma distribuição mais uniforme (Tabela 7).

Tabela 7: Valores de lacunaridade para simulação da sequência de DNA de tamanho 15000 e proporções de A=10%, C=20%, 30% e T =40%, respectivamente.

Lacuna- ridade	Tamanho de Janela						
	2	4	8	16	32	64	128
A	3,914	2,742	1,961	1,499	1,253	1,132	1,063
C	2,299	1,788	1,428	1,218	1,112	1,057	1,029
G	1,79	1,464	1,257	1,137	1,07	1,035	1,018
T	1,56	1,306	1,168	1,089	1,044	1,021	1,01

Verifica-se que o maior expoente  $\beta$  de lacunaridade é atribuído a base que ocorre com menos frequência (A) na sequência de DNA, indicando um comportamento heterogêneo de sua distribuição, enquanto que o menor expoente é referente à base mais frequente (T) na sequência de DNA indicando um comportamento mais uniforme na sua distribuição (Figura 4).

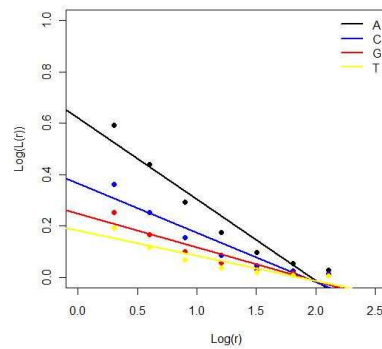


Figura 4: Lacunaridade empírica em relação ao tamanho de janela da sequência de DNA de tamanho 15000 com frequências de 10%, 20%, 30% e 40% para as bases A, C, G e T, respectivamente.

Observa-se que utilizando uma sequência de DNA de tamanho 15000 e uma frequência de 60% para a base A, 20% para C, 15% para G e 5% para T, os menores valores de lacunaridade são atribuídos à base A (base em que apresentou maior frequência dentro da sequência) indicando um comportamento mais uniforme na sua distribuição ao longo da sequência, enquanto que os maiores valores de lacunaridade são representados pela base T (bases que apresentaram a menor frequência dentro da sequência) indicando uma distribuição heterogênea ao longo de toda sequência de DNA (Tabela 8).

Tabela 8: Valores de lacunaridade para simulação da sequência de DNA de tamanho 15000 e proporções de A=60%, C=20%, G=15% e T =5%, respectivamente.

Lacuna- ridade	Tamanho de Janela						
	2	4	8	16	32	64	128
A	1,529	1,217	1,085	1,04	1,02	1,01	1,005
C	2,302	1,791	1,443	1,231	1,117	1,06	1,031
G	2,875	2,135	1,639	1,338	1,114	1,091	1,048
T	7,308	4,799	3,105	2,12	1,571	1,289	1,15

Verifica-se que o expoente  $\beta$  de lacunaridade é menor para a base que apresentou maior frequência ao longo da sequência de DNA (A), enquanto que o maior expoente é referente à base T que apresentaram menores ocorrências na sequência de DNA (Figura 5).

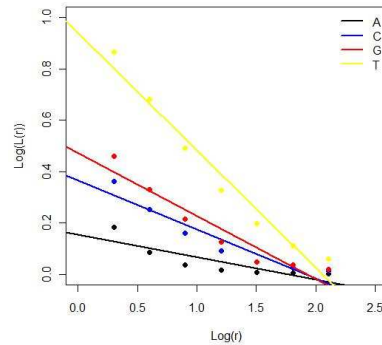


Figura 5: Lacunaridade empírica em relação ao tamanho de janela da sequência de DNA de tamanho 15000 com frequências de 60%, 20%, 15% e 5% para as bases A, C, G e T, respectivamente.

Para um tamanho de sequência de DNA de 100000 e uma frequência relativa de 5% para a base A, 50% para C, 15% para G e 30% para T observa-se que quanto menor a frequência da base avaliada maior é o valor de lacunaridade indicando um comportamento heterogêneo de sua distribuição, enquanto que os menores valores de lacunaridade são referentes à base que apresentou a maior frequência ao longo da sequência indicando uma distribuição mais uniforme (Tabela 9).

Tabela 9: Valores de lacunaridade para simulação da sequência de DNA de tamanho 100000 e proporções de A=5%, C=50%, G=15% e T =30%, respectivamente.

Lacuna- ridade	Tamanho de Janela						
	2	4	8	16	32	64	128
A	7,35	4,836	3,141	2,129	1,571	1,287	1,149
C	1,478	1,219	1,11	1,057	1,029	1,015	1,008
G	2,855	2,141	1,631	1,332	1,169	1,085	1,043
T	1,772	1,455	1,256	1,136	1,07	1,037	1,018

Verifica-se que o maior expoente  $\beta$  de lacunaridade é atribuído a base que ocorre com menos frequência (A) na sequência, indicando um comportamento heterogêneo de sua distribuição, já o menor expoente é referente à base

mais frequente (C) na sequência de DNA indicando um comportamento mais uniforme na sua distribuição (Figura 6).

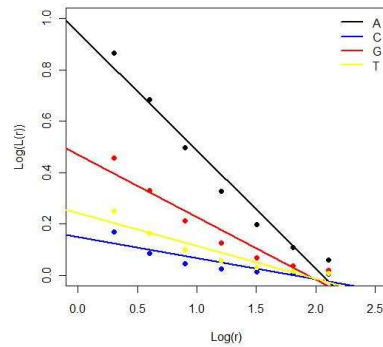


Figura 6: Lacunaridade empírica em relação ao tamanho de janela da sequência de DNA de tamanho 100000 com frequências de 5%, 50%, 15% e 30% para as bases A, C, G e T, respectivamente.

Utilizando um tamanho de sequência de DNA de tamanho 100000 e uma frequência de 10% para a base A, 5% para C, 70% para G e 15% para T, os menores valores de lacunaridade são atribuídos à base G (base que apresentou menor frequência na sequência) indicando um comportamento mais uniforme na sua distribuição ao longo da sequência de DNA, enquanto que os maiores valores de lacunaridade são representados pela base que apresentou a menor frequência de ocorrência (C) indicando uma distribuição heterogênea ao longo de toda sequência de DNA (Tabela 10).

Tabela 10: Valores de lacunaridade para simulação da sequência de DNA de tamanho 100000 e proporções de A=10%, C=5%, G=70% e T =15%, respectivamente.

Lacunaridade	Tamanho de Janela						
	2	4	8	16	32	64	128
A	3,925	2,769	1,983	1,521	1,268	1,132	1,066
C	7,316	4,818	3,133	2,137	1,59	1,303	1,153
G	1,705	1,286	1,086	1,027	1,013	1,006	1,003
T	2,894	2,143	1,634	1,335	1,172	1,087	1,043

Verifica-se que o expoente  $\beta$  de lacunaridade é menor para a base que apresentou maior frequência ao longo da seqüência de DNA (G), enquanto que o maior valor do expoente é referente à base C (base que apresentou menor ocorrência na seqüência de DNA) (Figura 7).

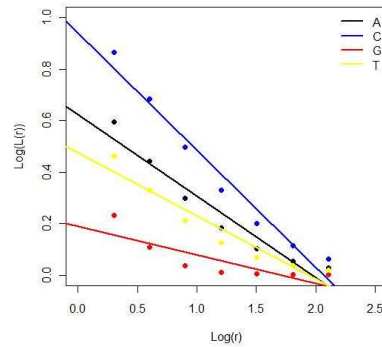


Figura 7: Lacunaridade empírica em relação ao tamanho de janela da seqüência de DNA de tamanho 100000 com frequências de 10%, 5%, 70% e 15% para as bases A, C, G e T, respectivamente.

## 5. Conclusões

Verificou-se que quanto menor é a ocorrência da base em avaliação da seqüência de DNA maior é o valor da lacunaridade e do expoente beta de lacunaridade independente do tamanho de janela de avaliação, indicando um comportamento mais heterogêneo da base em questão. A análise de lacunaridade mostrou-se ser um método promissor para avaliação de qualquer seqüência de DNA.

## Referências

- Allain, C. e Cloitre, M. (1991). Characterizing the lacunarity of random and deterministic fractal sets. *Physical Review A*, 44:3552-3558.
- Avery, O. T., Macleod, C. M., e McCarty, M. (1994). Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: in-

- duction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type iii. *The Journal of Experimental Medicine*, 79(1):137–158.
- Camilo, O. V., Reynoso, E. B., Rodrífez, E., e Ramirez, J. A. (2010). Characterization of cane sugar crystallization using image fractal analysis. *Journal of Food Engineering*, 100:77–84.
- Carvalho, M. C. C. G. e Silva, D. C. G. (2010). Sequenciamento de nova geração e suas aplicações na genômica de plantas. *Ciência Rural*, 40(3):735–744.
- Cheng, S. C. e Huang, Y. M. (2003). A novel approach to diagnose diabetes based on the fractal characteristics of retinal images. *Information Technology in Biomedicine, IEEE Transactions on*, 7:163–170.
- Dong, P. (2000). Lacunarity for spatial heterogeneity measurement in gis. *Geographic Information Sciences*, 6:20–26.
- Dougherty, G. e Henebry, G. M. (2001). Fractal signature and lacunarity in the measurement of the texture of trabecular bone in clinical ct images. *Medical Engineering & Physics*, 23:369–380.
- Gefen, Y., Meir, Y., Mandelbrot, B. B., e Aharony, A. (1983). Geometric implementation of hypercubic lattices with noninteger dimensionality by use of low lacunarity fractal lattices. *Physical Review Letters*, 50:145–188.
- Gould, D. J., Vadakkan, T. J., Poché, R. A., e Dickinson, M. E. (2011). Multifractal and lacunarity analysis of microvascular morphology and remodeling. *Microcirculation*, 18:136–151.
- Griffiths, A. J. F., Miller, J. H., Suzuki, D. T., Lewontin, R. C., e Gelbart, W. M. (2000). *An Introduction to Genetic Analysis*, volume 5 of *Coleção Textos Didáticos*. IMECC–UNICAMP.
- Karperien, A. L. e Jelinek, H. F. (2015). Fractal, multifractal, and lacunarity analysis of microglia in tissue engineering. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 3:51–60.
- Landini, G., Murray, P. I., e Misson, G. P. (1995). Local connected fractal dimensions and lacunarity analyses of 60Å fluorescein angiograms. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 36:2749–2755.



- Li, L., Chang, L., Ke, S., e Huang, D. (2012). Multifractal analysis and lacunarity analysis: A promising method for the automated assessment of muskmelon (*cucumis melo* l.) epidermis netting. *Computers and Electronics in Agriculture*, 88:72–84.
- Lin, B. e Yang, Z. R. (1986). A suggested lacunarity expression for sierpinski carpets. *Journal Physics A: Mathematical and General*, 19:L49–L52.
- Lucena, L. R. R. e Filho, M. C. (2019). Lacunarity as index of evaluation of wind direction in pernambuco. *Revista Brasileira de Biometria*, 37(1):95–106.
- Lucena, L. R. R., Santos, C. R., Stosic, T., e Filho, M. C. (2017). Análise de lacunaridade de distribuição espacial de queimadas na amazônia legal. *Revista Brasileira de Biometria*, 35(1):283–297.
- Lucena, L. R. R. e Xavier Jr., S. F. (2020). Estimation of lacunarity using gamma regression model. *Acta Scientiarum. Technology*, 42(1):e41950.
- Lucena, L. R. R., Xavier Jr., S. F., Stosic, T., e Stosic, B. (2018). Lacunarity analysis of daily rainfall data in pernambuco, brazil. *Acta Scientiarum. Technology*, 40(1):e36655.
- Malhi, Y. e Cuesta, R. M. R. (2008). Analysis of lacunarity and scales of spatial in homogeneity of ikonos images of amazonian tropical forest canopies. *Remote Sensing of Environment*, 112:2074–2087.
- Mandelbrot, B. B. (1982). *The Fractal Geometry of Nature*. W. H. Freeman.
- Martinez, M. D., Lana, X., no, A. B., e Serra, C. (2007). Lacunarity, predictability and predictive instability of the daily pluviometric regime in the iberian peninsula. *Nonlinear Processes in Geophysics*, 14:109–121.
- Myint, S. W. e Lam, N. (2005). A study of lacunarity-based texture analysis approaches to improve urban image classification. *Computers, Environment and Urban Systems*, 29:501–523.
- Pedrosa, L. A. (2013). Comparação entre distância entrópica e distância genética para análise de sequências de dna. Dissertação de Mestrado, DEINFO–UFRPE, Recife/PE.

- Plotnick, R. E., Gardner, R. H., Hargrove, W. W., Prestergaard, K., e Permuter, M. (1996). Lacunarity analysis: A general technique for the analysis of spatial patterns. *Physical Review E*, 53:5461–5468.
- Plotnick, R. E., Gardner, R. H., e O’Neill, R. V. (1993). Lacunarity indices as measures of landscape texture. *Landscape Ecology*, 8:201–211.
- Roy, A., Perfect, E., Dunne, W. M., Odling, N., e Kim, J. W. (2010). lacunarity analysis of fracture network: Evidence of scale depended clustering. *Journal of Structural Geology*, 32:1444–1449.
- Voss, R. (1986). *Random Fractals: characterization and measurement, Scaling Phenomena in Disordered Systems*. Plenum, New York.
- Watson, J. D. e Crick, F. H. C. (1953). A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(1):737–738.
- Yasar, F. e Akqunlu, F. (2005). Fractal dimension and lacunarity of dental radiographs. *Dentomaxillofacial Radiology*, 34:261–267.