



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL

LUIS ANDRÉS SALAZAR CARABALLO

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA E ANÁLISE DE TENDÊNCIA
GENÉTICA APLICADOS À PROLIFICIDADE NA RAÇA SANTA INÊS**

TERESINA-PI

2020

LUIS ANDRÉS SALAZAR CARABALLO

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA E ANÁLISE DE TENDÊNCIA
GENÉTICA APLICADOS À PROLIFICIDADE NA RAÇA SANTA INÊS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciência Animal da Universidade Federal do Piauí
como requisito para obtenção do título de Mestre em
Ciência Animal

Área de concentração: Produção Animal

Orientador: Prof. Dr. José Lindenberg Rocha Sarmiento

TERESINA-PI

2020

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do Centro de Ciências Agrárias
Serviço de Processamento Técnico

S484e Salazar Caraballo, Luis Andrés
Estudo de associação genômica ampla e análise de
tendência genética aplicados à prolificidade na raça Santa
Inês / Luis Andrés Salazar Caraballo - 2020.
145 f.: il.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa
de Pós- Graduação em Ciência Animal, Teresina, 2020.
“Orientador: Prof. Dr. José Lindenberg Sarmiento”

1. Ovino de corte - Melhoramento 2. BLUP 3. Ganho
genético 4. Parto múltiplo 5. ssGBLP 6. ssGWAS I. Título

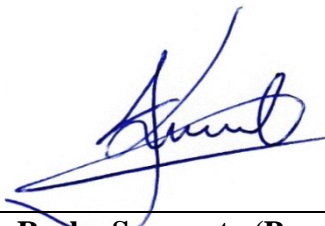
CDD 636.3082

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA E ANÁLISE DE
TENDÊNCIA GENÉTICA APLICADOS À PROLIFICIDADE NA RAÇA SANTA
INÊS**

LUIS ANDRÉS SALAZAR CARABALLO

Dissertação aprovada em: 28/08/2020

Banca Examinadora:



Prof. Dr. José Lindenberg Rocha Sarmento (Presidente) /DZO/CCA/UFPI



Prof. Dr. Natanael Pereira da Silva Santos (Examinador Interno) /CPCE/UFPI

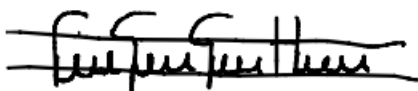


Prof. Dr. Antônio de Sousa Júnior
CRM 0969/PI
CPF 041.664.083-72

Prof. Dr. Antônio de Sousa Júnior (Examinador Interno) /CTT/UFPI



Prof. Dr. Luciano Silva Sena (Examinador Externo) /NENHUMA



Prof. Dr. Luis Gabriel González Herrera (Examinador Externo) /UNAL

A meus avós, meus tios, minha mãe e irmãos;

Luis Salazar de la Hoz (in memoriam)

Dedico

AGRADECIMENTOS

Agradeço infinitamente a minha família por me brindar sua fortaleza e apoio incondicional, durante esta etapa de minha vida.

A meus amigos Carlos e Luz, pelos anos de amizade e apoio nesta conquista.

À Organização de Estados Americanos (OEA), ao governo brasileiro, o grupo Coimbra de Universidades Brasileiras (GCUB), ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal (PPGCA) da Universidade Federal do Piauí e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela oportunidade e concessão da bolsa de estudo. Agradecimento especial ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Ciência Animal (INCT-CA) do CNPq, coordenado pela Universidade Federal de Viçosa, por possibilitar a aquisição de dados moleculares e materiais, para o desenvolvimento da presente pesquisa.

A todos os integrantes do Grupo de Estudos em Genética e Melhoramento Animal (GEMA) da UFPI, por a sua guia durante tudo o processo de aprendizagem. Manifesto minha mais sincera gratidão ao professor Dr. José Lindenberg Rocha Sarmiento e ao Dr. Luciano Silva Sena pela amizade, ajuda e ensino durante o meu estágio bolsista na UFPI.

Meus mais profundos agradecimentos!

RESUMO

SALAZAR CARABALLO, Luis Andrés. **Estudo de associação genômica ampla e análise de tendência genética aplicados à prolificidade na raça Santa Inês**. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade federal do Piauí, Teresina, 2020.

A inclusão de informação genômica pode ajudar na identificação de regiões cromossômicas associadas à prolificidade, bem como na avaliação da tendência genética desta característica ao longo dos anos, de modo a auxiliar no entendimento da dinâmica reprodutiva de uma determinada raça. Portanto, objetivou-se realizar um estudo de associação genômica ampla (GWAS) para identificar regiões associadas à prolificidade na raça ovina Santa Inês, assim como uma análise para verificar a tendência genética desta característica na população avaliada. Foram utilizados 1.584 registros de prolificidade ocorridos entre os anos de 2000 e 2018, referentes a 715 fêmeas, criadas em 18 fazendas. O número de animais na genealogia foi igual a 1.696. Destes, 389 indivíduos foram genotipados com o painel Ovine SNP50 BeadChip (Illumina Inc.). No Capítulo I, foi utilizada a metodologia *single-step* GWAS (ssGWAS) para a identificação de regiões genômicas associadas à prolificidade. Foram identificadas 21 janelas de 10 SNPs adjacentes que explicaram pelos menos 0,5% da variância genética aditiva para a característica avaliada. Nessas regiões foram identificados genes que, possivelmente, estão envolvidos na secreção de hormônios que influenciam os distintos processos reprodutivos da fêmea, assim como genes envolvidos na manutenção do embrião desde a concepção até a etapa do nascimento. No Capítulo II, foram utilizadas as metodologias BLUP (*Best Linear Unbiased Predictor*) e ssGBLUP (*Single-step Genomic Best Linear Unbiased Predictor*) para prever os valores genéticos e estimar a tendência genética para prolificidade na raça Santa Inês. Os resultados deste estudo mostraram que o progresso genético para a característica prolificidade em ovinos da raça Santa Inês criados na sub-região Meio-Norte do Brasil foi, praticamente, zero nas últimas três décadas avaliadas. Os valores de tendência genética obtidos com uso dos métodos BLUP e ssGBLUP não mostraram diferença aparente. Além disso, foram observadas leves flutuações ao longo da maior parte dos anos avaliados, provavelmente devido às diferentes quantidades de animais nascidos em cada ano. Os resultados indicaram que a prolificidade apresenta natureza poligênica na população ovina avaliada, destacando genes associados à manutenção do embrião durante todo o ciclo gestacional. As baixas tendências genéticas podem significar que os esquemas de seleção para prolificidade na raça Santa Inês são inexistentes ou não têm sido efetivos para promover ganhos genéticos.

Palavras-chave: BLUP, ganho genético, ovinos de corte, parto múltiplo, ssGBLUP, ssGWAS

ABSTRACT

SALAZAR CARABALLO, Luis Andrés. **Genome-wide association study and genetic trends analysis applied to prolificacy in Santa Ines sheep breed.** 2020. Dissertation (Master in Animal Science) - Federal University of Piauí, Teresina, 2020.

The inclusion of genomic information can help in the identification of chromosomal regions associated with prolificacy as well as the assessment of the genetic trend of this trait, during a period of time, and for understanding the reproductive dynamic of a specific breed. Therefore, it was performed a genome-wide association study (GWAS) to identify genomic regions related to prolificacy in Santa Ines sheep breed and, also, a genetic trend analysis of this trait in the studied population. A total of 1.584 prolificacy records taken between years 2000 and 2018, belonging to 715 females reared in 18 farms, were used. The number of animals in the numerator relationship matrix were 1.696, of which 389 individuals were genotyped using the Ovine SNP50 BeadChip panel (Illumina Inc.). In Chapter 1, the single-step GWAS (ssGWAS) methodology was used to identify genomic regions associated with prolificacy. A total of 21 windows of 10 adjacent SNPs that explained, at least, 0,5% of additive genetic variance for prolificacy were identified. In those regions were identified genes which, provably, are involved in hormone secretion that influence the different female reproductive processes, as well as genes involved in embryo maintaining from the conception stage until parturition. In Chapter II, the BLUP (Best Linear Unbiased Predictor) and ssGBLUP (Single-step Genomic Best Linear Unbiased Predictor) methodologies were used to estimate the genetic trends for prolificacy in Santa Ines sheep breed. The results of this study showed that the genetic progress for prolificacy in Santa Ines sheep breed reared in the Mid-North sub-region of Brazil was, almost, zero in the last three assessed decades. The genetic trends values, obtained with BLUP and ssGBLUP methodologies, didn't show apparent differences. Furthermore, little variation was observed during the full period of study due, probably, to the different number of animals born in each year. The results indicated that prolificacy is polygenic in the evaluated sheep population, highlighting genes associated with embryo normal development during the gestational cycle. The low genetic trends obtained might mean that selection for prolificacy in Santa Ines sheep are inexistent or have not been effective to promote genetic progress.

Keywords: BLUP, genetic gain, meat sheep, multiple lambing, ssGBLUP, ssGWAS

LISTA DE FIGURAS

Página

- Figura 1.** Histórico das importações de carne ovina (*in natura* e miudezas), no Brasil..... 17
- Figura 2** – Representação esquemática dos efeitos das mutações dos genes de efeito maior na foliculogênese e taxa de ovulação, em ovelhas 24
- Figura 3** – Tamanho da ninhada ao nascimento (prolificidade) como função da taxa de ovulação..... 26

CAPÍTULO I

- Figura 1.** Manhattan plot para a proporção de variância genética aditiva explicada por janelas de 10 SNPs adjacentes para a característica prolificidade, em ovinos Santa Inês, em análise considerando cromossomos autossômicos (OAR 1-26) e sexuais (OAR-X) 94

CAPÍTULO II

- Figura 1.** Tendência genética para prolificidade obtida a partir de valores genéticos estimados (EBV) na avaliação genética tradicional pelo método BLUP para a população de ovinos Santa Inês em estudo 128
- Figura 2.** Tendência genética para prolificidade obtida a partir de valores genéticos genômicos (GEBV) estimados pelo método single-step GBLUP para a população de ovinos Santa Inês em estudo, com utilização de informações de SNPs presentes em cromossomos autossômicos e sexuais 128
- Figura 3.** Correlação de Spearman de valores genéticos para prolificidade em ovinos da raça Santa Inês estimados com uso dos métodos BLUP e ssGBLUP 129

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1 – Genes de efeito maior que influem na taxa de ovulação em ovinos, por cromossomo e raça estudada	25
Tabela 2 – Parâmetros genéticos para características associadas à prolificidade em ovinos	28
Tabela 3 – Correlações genéticas e fenotípicas de características associadas à prolificidade em ovinos	30
Tabela 4 – Tendência genética para prolificidade em diferentes raças ovinas.....	33

CAPÍTULO I

Tabela 1. Regiões genômicas associadas à prolificidade em ovinos Santa Inês	93
--	----

CAPÍTULO II

Tabela 1. Estatística descritiva e estimativas de parâmetros genéticos para prolificidade na raça Santa Inês sem inclusão e com inclusão de informação genômica.....	126
Tabela 2. Tendências genéticas estimadas com uso dos procedimentos BLUP e ssGBLUP para prolificidade na raça Santa Inês.....	126
Tabela 3. Estimativas de acurácia teórica para valores genéticos obtidos para prolificidade em ovinos da raça Santa Inês com uso de diferentes métodos.....	127

LISTA DE ABREVIATURAS

ARCO	Associação Brasileira de Criadores de Ovinos
ASCCO	Associação Sergipana de Criadores de Caprinos e Ovinos
BLUP	<i>Best linear unbiased predictor</i>
BMP	<i>Bone morphogenetic protein</i>
BMPR-1B	<i>Bone morphogenetic protein receptor 1</i>
E2	Estradiol
EBV	<i>Estimated breeding value</i>
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
ER	Receptores de estrogênio
FSH	Hormônio estimulante do folículo
FSHR	Receptores do hormônio estimulante do folículo
GDF-9	<i>Growth differentiation factor 9</i>
GEBV	<i>Genomic estimated breeding value</i>
GENECOC	Programa de Melhoramento Genético de Caprinos e Ovinos de Corte
GnRH	Hormônio liberador das gonadotrofinas
GWAS	<i>Genome-wide association studies</i>
GWS	<i>Genome-wide selection</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ILC2	<i>Type 2 innate lymphoid cells</i>
LD	<i>Linkage disequilibrium</i>
LH	Hormônio luteinizante
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
OAR	Cromossomo da espécie <i>Ovis aries</i>
OECD/FAO	<i>Organisation for Economic Co-operation and Development/Food and Agriculture Organization</i>
PEV	<i>Prediction error variance</i>
PMGSI/USP	Programa de Melhoramento Genético da Raça Santa Inês
PROMOSI	Programa de Melhoramento Genético de Ovinos da Raça Santa Inês
QTL	<i>Quantitative trait locus</i>
SAM	Seleção assistida por marcadores
SEP	<i>Standard error of the prediction</i>
SheepQTLdb	<i>Sheep Quantitative Trait Locus (QTL) database</i>
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
ssGBLUP	<i>Single-step genomic best linear unbiased predictor</i>
TGF-β	<i>Transforming growth factor Beta</i>

SUMÁRIO

	Pág.
1 INTRODUÇÃO GERAL	14
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 Panorama da ovinocultura de corte no Brasil	16
2.2 Programas de melhoramento genético de ovinos no Brasil	18
2.3 Contexto do melhoramento genético para a característica prolificidade na raça ovina Santa Inês.....	19
2.4 Fatores que influenciam a prolificidade em ovinos (<i>Ovis aries</i>).....	20
2.4.1 Aspectos fisiológicos relacionados à prolificidade	21
2.4.1.1 Fisiologia da ovulação associada à prolificidade	21
2.4.1.2 Alguns genes de efeito maior que afetam a taxa de ovulação.....	24
2.4.2 Aspectos quantitativos relacionados com a prolificidade	25
2.4.2.1 Prolificidade e taxa de ovulação	25
2.5 Parâmetros genéticos relacionados à prolificidade em ovinos (<i>Ovis aries</i>)	27
2.6 Tendências genéticas para prolificidade em ovinos (<i>Ovis aries</i>).....	31
2.7 Vantagens e desvantagens da seleção para prolificidade em ovinos (<i>Ovis aries</i>).....	33
2.8 Generalidades nos estudos de associação genômica ampla (GWAS)	35
2.8.1 Estudos de associação genômica ampla em passo único (ssGWAS)	37
3 REFERÊNCIAS	38
CAPÍTULO I. Estudo de associação genômica ampla aplicado à prolificidade em ovinos da raça Santa Inês (<i>Ovis aries</i>).....	52
1. Introdução	55
2. Material e métodos	58
3. Resultados	65
4. Discussão	67
5. Conclusões	76
Referências	78
CAPÍTULO II. Análise de tendência genética para prolificidade em ovinos da raça Santa Inês (<i>Ovis aries</i>) com uso de métodos tradicional e genômico	95
1. Introdução	99
2. Material e métodos	101
3. Resultados	107
4. Discussão	108
5. Conclusões	115
Referências	116

CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	130
ANEXOS	131

1 INTRODUÇÃO GERAL

A raça Santa Inês possui um dos maiores efetivos de rebanho registrados, em comparação a outras raças ovinas, no Brasil (MCMANUS et al., 2014a, 2014b; AMORIM et al., 2018). No entanto, do ponto de vista biológico, a raça Santa Inês é um material genético novo e, de certa forma, ainda pouco conhecido, que necessita de melhoria genética (CARNEIRO et al., 2006; JUCÁ et al., 2016) em diversos componentes produtivos, como qualidade de carcaça (ARAÚJO; SIMPLÍCIO, 2002; SENA et al., 2020), e reprodutivos, como a prolificidade (AMORIM et al., 2018).

A prolificidade é uma característica de ordem fisiológica, com variações dentro da espécie e da raça. O índice de prolificidade, quando associado à fertilidade ao parto, é uma medida importante para determinar a eficiência produtiva e reprodutiva do rebanho (MEDEIROS et al., 2006) e, conseqüentemente, da rentabilidade econômica da fazenda (BENAVIDES; SOUZA; MORAES, 2018). A prolificidade se refere ao tamanho da ninhada ou ao número animais nascidos por parto (BRADFORD, 1985). Esta característica reprodutiva é importante e tem alto valor econômico (LÔBO et al., 2011; CAM, et al., 2017).

As características reprodutivas, geralmente, apresentam estimativas de herdabilidade que variam de baixa a moderada magnitude e não exibem resposta notável à seleção fenotípica (ABDOLI et al., 2016; LIMA et al., 2020). Isto se agrava porque um programa de melhoramento animal tradicional baseia-se em caracteres fenotípicos e inúmeros ciclos de avaliação e seleção (CHEN et al., 2011; AMAYA; MARTÍNEZ; CERÓN-MUÑOZ, 2020). No entanto, com a evolução da genética molecular houve avanço no conhecimento da biologia dos organismos e, como consequência, uma série de métodos surgiram para auxiliar no melhoramento genético (KADARMIDEEN, 2014; MISZTAL et al., 2020). Alguns desses métodos possibilitam a utilização de informação de genes associados à habilidade reprodutiva, o que pode melhorar eficientemente a resposta à seleção (ABDOLI et al., 2016).

Em consequência do desenvolvimento da biologia molecular, os métodos de seleção baseados em marcadores moleculares tornaram-se cada vez mais utilizados, pois oferecem alta eficiência e rapidez nos ganhos genéticos (RESENDE et al., 2008; HAYES; GODDARD, 2010). Com o surgimento de modernos painéis de genotipagem e com o sequenciamento dos genomas de várias espécies de interesse pecuário, tornou-se possível a utilização de informações de marcadores espalhados de forma abrangente pelo genoma de algumas espécies

animais. A utilização deste tipo de informação passou então a ser chamada de genômica (CAETANO, 2009; PEREIRA et al., 2013).

Entre as ferramentas genômicas mais utilizadas no campo de melhoramento animal para auxiliar na seleção e identificação de novos genes, tem-se a Seleção Genômica Ampla (GWS) e os Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS). A GWAS baseia-se na identificação de *loci* de características quantitativas (QTL) (LI et al., 2017) e procura por associações entre os *loci* e a variação fenotípica de uma característica em uma população (RESENDE et al., 2014a). A GWS, proposta por Meuwissen, Hayes e Goddard (2001), caracteriza-se por não necessitar de conhecimento prévio das posições dos QTLs e considerar o genoma como um todo na estimação dos valores genéticos genômicos (GEBVs) (IBTISHAM et al., 2017).

Por meio da GWAS, é possível realizar a identificação de marcadores do tipo polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) associados a características de interesse (PETERS et al., 2012; RESENDE et al., 2014a; FALEIRO et al., 2018). A identificação de SNPs associados a características de interesse, pode revelar novas interações nos mecanismos genéticos de um fenótipo (SHARMA et al., 2015; MAREES et al., 2018) os resultados derivados de estudos feitos aplicando a metodologia GWAS podem oferecer informação sobre a arquitetura gênica dos QTLs, a quantidade de genes e a importância dos efeitos genéticos não aditivos de uma característica determinada (SCHMID; BENNEWITZ, 2017).

No entanto, ainda são escassos os trabalhos que incluem informação genômica na avaliação de características reprodutivas, como a prolificidade, na raça Santa Inês (AMORIM et al., 2018). Portanto, com esta pesquisa, objetivou-se aplicar um estudo de associação genômica ampla para identificar regiões genômicas associadas à prolificidade em ovelhas da raça Santa Inês, criadas na sub-região Meio-Norte do Brasil, e verificar as tendências genéticas para prolificidade na população estudada.

A Dissertação está estruturada com base nas normas do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da UFPI estabelecidas na Resolução 001/03-CCMCA. A estrutura é apresentada da seguinte forma: Parte introdutória, constituída pela Introdução geral e Revisão de Literatura, em que consta a descrição da proposta geral do trabalho e tópicos de grande relevância pertinentes ao tema da pesquisa. O Capítulo I consiste em um estudo de associação genômica ampla aplicado à prolificidade em ovinos da raça Santa Inês. O Capítulo II trata sobre um estudo de tendência genética na raça Santa Inês com uso de informação fenotípica e genotípica. Ao final, são apresentadas as Considerações Finais, em que são mostrados os

principais aspectos inerentes à aplicação e relevância desta pesquisa, assim como sugestões para sua continuação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Panorama da ovinocultura de corte no Brasil

A ovinocultura no Brasil tem sido destinada tanto à exploração econômica como à subsistência familiar de zonas rurais (RAINERI; NUNES; GAMEIRO, 2015; GUILHERME et al., 2017). A criação de ovinos, historicamente, tem se destacado na Região Nordeste (RIBEIRO; GONZÁLEZ-GARCÍA, 2016), que continha perto de 68,5% do efetivo total estimado de 19,7 milhões de ovinos criados no Brasil, em 2019 (IBGE, 2019). Além disso, o país possuía aproximadamente 1,6% do rebanho ovino mundial (FAO, 2019a).

Apesar dos números expressivos da produção de ovinos de corte, estimativas da OECD/FAO (2020) (*Organisation for Economic Co-operation and Development/Food and Agriculture Organization of the United Nations*) indicam que o consumo per capita de carne ovina no Brasil representa uma média de 0,5 kg. Este valor é insignificante, quando comparado com as estimativas de consumo per capita de fontes de proteína animal como as carnes suína (12,8 kg), bovina (24,4 kg) e de aves (40,8 kg). Esta disparidade, em grande medida, é resultado do empenho observado nas últimas décadas nestas cadeias mais eficientes, por meio da estruturação, tecnificação e ampliação de suas receitas. Conseqüentemente, a cadeia da ovinocultura deve adotar estas lições para entrar nesta competição e aumentar a quantidade e qualidade da oferta de carne ovina (ALVES et al., 2014).

Embora o consumo da carne ovina no Brasil seja considerado baixo, devido à falta de hábito do consumidor, irregularidade da oferta, baixa qualidade e da apresentação inadequada do produto oferecido no mercado interno, a oferta ainda é insuficiente para atender à demanda (CARVALHO et al., 2016). A baixa oferta e excesso de demanda pela carne ovina no Brasil, determinam a necessidade de compra do produto no mercado externo (ALVES et al., 2014; RAINERI; NUNES; GAMEIRO, 2015). Historicamente, o Uruguai tem sido o maior exportador de carne ovina para o Brasil (VIANA; MORAES; DORNELES, 2015), com uma representatividade média em torno a 75% do total anual (FAO, 2019b; MAPA, 2020) (Figura 1).

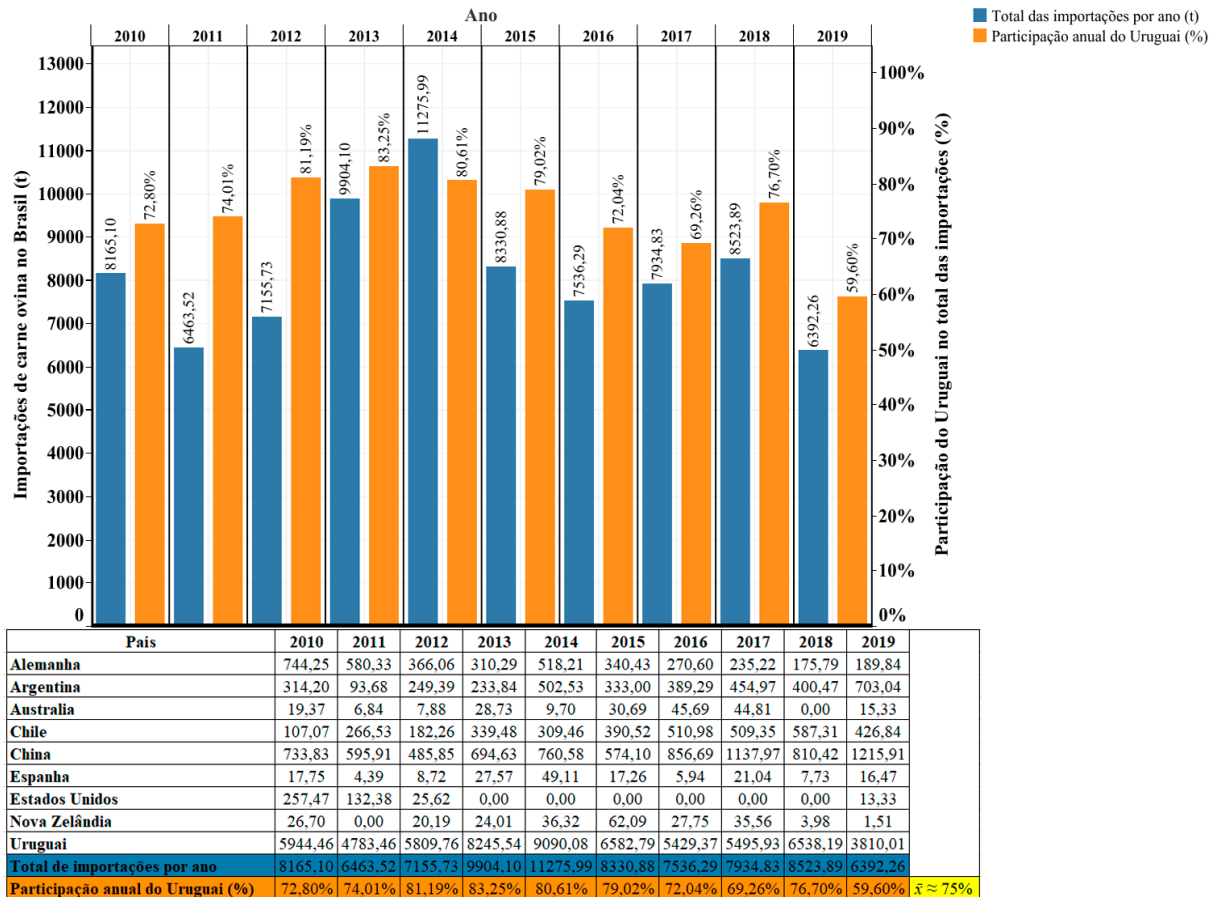


Figura 1. Histórico das importações de carne ovina (*in natura* e miudezas), no Brasil. t: toneladas

Se o consumo per capita de carne ovina fosse de 0,5 kg (OECD/FAO, 2020), seria necessária uma produção próxima a 105 mil toneladas de carne ovina, para atender aos mais de 210 milhões de habitantes do Brasil (FAO, 2020). O país produziu um estimado de 97545 toneladas de carne ovina no ano 2019 (FAO, 2019a). Nesse mesmo ano, a importação brasileira de carne ovina (carne de ovino *in natura* e miudezas de carne de ovino) correspondeu a aproximadamente 6392 toneladas, com um gasto aproximado de USD\$ 43 milhões (FAO, 2019a; MAPA, 2020). Em consequência, diante deste panorama, é preciso otimizar a produção nacional de ovinos em todo o território, especialmente nos grandes centros das regiões Nordeste e Sul. Com respeito à produção derivada de ovinos, o Nordeste brasileiro é caracterizado como uma zona produtora, principalmente, de carne ovina (HERMUCHE et al., 2013).

2.2 Programas de melhoramento genético de ovinos no Brasil

Os primeiros animais domésticos (ovinos, caprinos, bovinos, etc.) foram introduzidos a América do Sul pelos portugueses e espanhóis, na época da colonização (MCMANUS; PAIVA; ARAÚJO, 2010). Ao longo de mais de quatrocentos anos de seleção natural, os animais que foram incorporados ao Brasil adquiriram características de rusticidade e sobrevivência aos diferentes climas e sistemas de produção locais (CRISPIM et al., 2017). Dentre as distintas espécies mencionadas, a ovina apresenta grande importância no contexto do melhoramento genético a nível nacional (RIBEIRO; GONZÁLEZ-GARCÍA, 2016).

Apesar de a ovinocultura ter sido introduzida no Brasil há séculos, seus números não têm sido incrementados na mesma proporção que outras espécies domésticas (MCMANUS; PAIVA; ARAÚJO, 2010; HERMUCHE et al., 2013; LÔBO, 2019). Isto é consequência de sua estrutura que é composta, principalmente, por pequenos fazendeiros, os quais percebem a ovinocultura como uma cultura secundária, e o desinteresse dos maiores grupos de pesquisa (MCMANUS; PAIVA; ARAÚJO, 2010). Por conta desses fatores, principalmente, os programas de melhoramento genético de ovinos são escassos no Brasil.

A Associação Rio-Grandense de Criadores de Ovinos, atualmente denominada Associação Brasileira de Criadores de Ovinos (ARCO), fundada em 1942, iniciou as primeiras avaliações objetivas para seleção de ovinos visando à melhoria na produção e qualidade da lã (LÔBO, 2006). O Programa de Melhoramento Genético dos Ovinos (PROMOVI) foi considerado o primeiro programa de melhoramento de ovinos de forma objetiva. A abrangência deste programa teve alcance regional, ao avaliar apenas em propriedades do Rio Grande do Sul, mais de trinta mil reprodutores para a produção de lã e carne, entre os anos de 1977 e 1995 (MORAIS, 2000).

Outros programas de melhoramento que já foram desenvolvidos no Brasil visando o melhoramento genético de ovinos são: o PMGSI/USP (Programa de Melhoramento Genético da Raça Santa Inês), PROMOSI (Programa de Melhoramento Genético de Ovinos da Raça Santa Inês) (LÔBO; VILELLA; FACÓ, 2005; LÔBO, 2006, 2007, 2019; SOUSA et al., 2008) e o GENECOC (Programa de Melhoramento Genético de Caprinos e Ovinos de Corte) (MCMANUS; PAIVA; ARAÚJO, 2010). Em linhas gerais, todos estes programas tinham o objetivo primordial de otimizar a produção de matérias primas (carne e pele) derivadas dos ovinos, mediante estabelecimento de critérios de seleção, condução de provas zootécnicas e realização de testes de progênie (LÔBO; VILELLA; FACÓ, 2005).

Alguns dos programas dedicados ao melhoramento genético de ovinos no Brasil não tiveram continuidade, devido à falta de recursos e de interesse dos criadores. Além disso, outro motivo para o encerramento desses programas é que alguns deles eram do tipo privado, de modo que disponibilizavam pouca informação ao público. Dentre os programas mencionados acima, apenas o GENECOC ainda está ativo (MCMANUS; PAIVA; ARAÚJO, 2010; LÔBO, 2019).

2.3 Contexto do melhoramento genético para a característica prolificidade na raça ovina Santa Inês

Nas regiões Nordeste e Centro-Oeste do Brasil, que são caracterizadas por longas estiagens, os ovinos deslanados representam uma importante fonte de proteína para a população local. Nestas regiões, a diversificação do mercado tem incrementado a aceitação do ovino como uma opção lucrativa (PAIVA et al., 2005; HERMUCHE et al., 2013; SANTOS; BORGES, 2019).

De acordo com Lôbo et al. (2011), a criação de ovinos pode ter um benefício econômico positivo no semiárido. Nesta região, o custo de oportunidade é praticamente zero, pois os produtores não têm muitas opções e dispõem de poucas áreas cultiváveis, nas quais a criação de ovinos tem vantagens sobre outras atividades como a criação de bovinos. Esta é uma das razões que explicam porque os pequenos ruminantes têm sido usados pelos pequenos fazendeiros por muitas décadas.

Dentre os rebanhos ovinos locais, a raça Santa Inês tem destaque, devido a sua boa produção de carne, boa habilidade materna, rápida entrada na maturidade e boa prolificidade ($\approx 1,3$ cordeiros/parto). Além disso, esta raça conta com pouca ou nenhuma influência da sazonalidade reprodutiva (BALARO et al., 2014; AGUIRRE et al., 2017). Isto pode ser uma grande vantagem, em comparação a outras raças.

Incrementar a produtividade e a eficiência da produção de carne ovina é um fator chave para melhorar a competitividade no mercado (SNOWDER; FOGARTY, 2009). Fatores como a prolificidade, o número de cordeiros destetados e o rendimento de carcaça têm influência alta na rentabilidade do produtor (LÔBO et al., 2011; MCMANUS et al., 2011). Esses fatores podem ser aperfeiçoados através de melhores práticas de manejo. No entanto, os ganhos potenciais obtidos por manejo e nutrição apropriados podem ser afetados pelas condições ambientais, sobretudo em condições extensivas. Em contraste, as melhorias genéticas de características que contribuem para a produção de carne ovina são permanentes, acumulativas

e sustentáveis (MONTOSI et al., 2013; BERRY et al., 2017). Além disso, o incremento do rendimento reprodutivo da fêmea é uma alternativa eficiente na redução do custo de produção de carne, o qual pode ser explicado pelo aumento no número e peso de cordeiros criados por fêmea por ano que, por sua vez, é devido ao incremento na taxa de concepção, número de cordeiros nascidos por mãe, ganho de peso da ninhada e sua sobrevivência até o abate (SAGHI; SHAHDADI, 2017).

Dickerson (1970) sugeriu que o incremento do número de cordeiros comercializados por fêmea por ano é uma medida importante para melhorar a eficiência da produção de carne ovina. Um estudo feito por Rajab et al. (1992) em três raças (Santa Inês, Morada Nova e Somalis) demonstrou que, na média das três raças, os partos simples produziram animais com 2,7 kg ao nascimento e 18,7 kg ao desmame. Enquanto isso, em partos múltiplos, foram produzidos 4,2 kg e 27,7 kg de cordeiros ao nascimento e ao desmame, respectivamente. Portanto, a produção foi, em média, 50% maior por desmame por fêmea com parto múltiplo. Das três raças avaliadas, as crias da Santa Inês tiveram os melhores desempenhos médios na categoria tamanho da ninhada (prolificidade), tanto ao nascimento (4,0 kg) quanto ao desmame (26,9 kg). Além disto, Aguirre et al. (2017) mostraram uma tendência genética anual ligeiramente negativa na raça Santa Inês, para prolificidade. Os dados utilizados por Aguirre et al. (2017) foram oriundos da ASCCO (Associação Sergipana de Criadores de Caprinos e Ovinos), dentro de um sistema de cria extensivo. Este resultado é um indicativo da necessidade de seleção e melhoraria genética desta característica, na raça Santa Inês.

2.4 Fatores que influenciam a prolificidade em ovinos (*Ovis aries*)

Características relacionadas com prolificidade como a idade ao primeiro parto, quantidade de animais nascidos mortos e idade à puberdade têm efeito e impacto significativos na economia da indústria produtora de carne ovina (GEBRESELASSIE et al., 2020).

Os principais fatores que podem afetar a prolificidade são o desenvolvimento folicular (PLAKKOT; MOHANAN; KANAKKAPARAMBIL, 2020), a taxa de ovulação (SOUZA et al., 2014) e a mortalidade embrionária (ELSEN et al., 1994; PETROVIC et al., 2007; SHORTEN et al., 2013). Além disso, a prolificidade é uma característica que está relacionada com a qualidade de oócitos produzidos pela ovelha em cada ciclo estral (WEBB et al., 2016).

A eficiência dos sistemas de produção ovinos pode-se aumentar através da produção por ovelha, expressa em termos do número de crias desmamadas e destinadas ao abate (CAM et al.,

2017; HAILE et al., 2020). Nestes sistemas de produção, o número de crias desmamadas está associado ao número de ovelhas paridas em relação às fêmeas cobertas ou expostas para reprodução (fertilidade) e ao número de crias nascidas em relação às ovelhas paridas (prolificidade) (SOUSA; LÔBO; MORAIS, 2003). A fertilidade ao parto e a prolificidade do rebanho podem ser definidas com as seguintes equações (NOTTER, 2008; HALDAR et al., 2014):

- $\% \text{ Fertilidade} = \frac{\text{número de matrizes paridas}}{\text{número de matrizes expostas}} \times 100$
- $\% \text{ Prolificidade} = \frac{\text{número de crias nascidas}}{\text{número de matrizes paridas}} \times 100$

2.4.1 Aspectos fisiológicos relacionados à prolificidade

2.4.1.1 Fisiologia da ovulação associada à prolificidade

Quanto maior a taxa de ovulação, maior a quantidade de oócitos disponíveis para a fertilização durante a fase estral e, portanto, pode-se incrementar a prolificidade (CAMERON et al., 1988; SCARAMUZZI et al., 1988; DAVIS; MORRIS; DODDS, 1998).

O número de folículos que entram no processo de ovulação, em mamíferos, é determinado por um complexo de sinais endócrinos entre a hipófise e o ovário e por meio de sinais parácrinos, dentro dos folículos ovarianos, entre o ovócito e suas células somáticas adjacentes (MCNATTY et al., 2001; HOLANDA; ADRIÃO; WISCHRAL, 2006).

O folículo ovariano é formado por um oócito rodeado por uma capa de células da granulosa. Quando começa a etapa de crescimento folicular, o desenvolvimento do folículo pode ser caracterizado através da proliferação das células da granulosa e o recrutamento e proliferação das células da teca, as quais auxiliam no desenvolvimento do folículo (JUENGEL et al., 2018).

As células da granulosa e da teca desenvolvem receptores celulares para o FSH (hormônio estimulante do folículo) e LH (hormônio luteinizante), respectivamente, e tornam-se sensíveis a estes hormônios. A partir deste ponto, os efeitos coordenados de FSH e LH são necessários para um normal desenvolvimento do folículo. Sob a influência do LH, as células da teca proliferam e produzem androgênios (androstenediona e testosterona) que se difundem em direção à granulosa. O FSH promove maior proliferação das células da granulosa, o desenvolvimento de enzimas celulares necessárias para a conversão de androgênios a estrógeno

(estradiol) e a secreção de outros agentes parácrinos necessários para o desenvolvimento folicular (FRANDSON; WILKE; FAILS, 2009, p. 431). Nas últimas etapas de crescimento folicular (folículos preantrais), os folículos recrutados são sensíveis às gonadotrofinas. A ovulação acontece seguinte ao pico de LH ou, se não, o folículo torna-se atrésico, ou seja, degenerado e posteriormente reabsorvido (JAINUDEEN; WAHID; HAFEZ, 2000, p. 176).

Embora a função das gonadotrofinas sobre a taxa de ovulação seja conhecida há muitos anos, as funções dos fatores de crescimento produzidos pelo mesmo ovário, são pouco conhecidas. Uma metodologia para identificar os fatores que podem influenciar a taxa de ovulação, consiste em encontrar mutações que possam afetar o fenótipo e, neste contexto, os ovinos são modelos experimentais importantes (MCNATTY et al., 2001).

Múltiplos fatores produzidos pelo folículo têm sido identificados como controladores do seu desenvolvimento. Estes fatores incluem, porém, não estão limitados aos membros da Superfamília dos Fatores Transformadores Beta (TGF- β), Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina (IGF) e o Fator de Crescimento de Fibroblastos (FCF). Adicionalmente, a superfamília dos TGF- β consiste em múltiplas subfamílias como, por exemplo, os Fatores de Diferenciação do Crescimento (GDF), Proteínas Morfogénicas do Osso (BMP), activinas, inibinas, o Hormônio Anti-Mülleriano (AMH), entre outras (JUENGEL et al., 2018).

Mutações na superfamília dos TGF- β , também denominados como *Fecundity genes* (*Fec genes*), foram descobertas em várias raças ovinas altamente prolíficas, que exibiam uma alta taxa de ovulação. Portanto, a maioria das investigações apontam para a descoberta de mutações nessa superfamília (HOLANDA; ADRIÃO; WISCHRAL, 2006). Nessas mutações, para que o fenótipo possa se manifestar (alta taxa de ovulação), o loco tem que estar em heterozigose. Exceções a essa regra, até à data desta pesquisa, são as mutações Booroola (*FecB^B*) e GDF9 (*FecG^E*, variante Embrapa) (DAVIS, 2005; SILVA et al., 2011).

De acordo com Fabre et al. (2006) e Muneeb e Faiz (2014), a ação molecular destas mutações sobre a taxa ovulatória, ainda não estão totalmente explicadas. Estes autores teorizam sobre o incremento da taxa de ovulação, causada por mutações nos genes da superfamília dos TGF- β (*Fec genes*), baseando-se no modelo de ação das BMPs.

Para explicar o incremento na taxa de ovulação é preciso entender que as mutações na superfamília dos TGF- β , poderiam ser consideradas como mutações que ocasionam “perda parcial” da função da proteína codificada (quando o loco está em heterozigose) e “perda total” da função da proteína codificada (quando o loco está em homozigose) (FABRE et al., 2006).

Este último, impede a ovulação, na sua totalidade. No entanto, como mencionado anteriormente, algumas mutações como a *Boroolaa* (*FecB^B*) (DAVIS, 2005) e a *GDF9* (*FecG^E*, variante *Embrapa*) (SILVA et al., 2011), têm efeito aditivo quando o loco é homozigótico.

Primeiramente, as mutações nos *Fec genes*, provavelmente impedem a ação proliferativa das BMPs no oócito, desde as primeiras etapas da foliculogênese, até as etapas finais da mesma (OTSUKA et al., 2001); as BMPs apoiam a foliculogênese promovendo a expressão dos FSHRs (receptores do hormônio folículo estimulante) nas células da granulosa (YOSHINO et al., 2011). A consequência final é a presença de folículos com menor número de células da granulosa nos ovários de fêmeas com o gene mutante (MCNATTY et al., 1986). Em segundo lugar, na presença de um loco mutante, a ação inibidora das BMPs sobre a via de sinalização da FSH nas células da granulosa é diminuída (MCNATTY et al., 1986; OTSUKA et al., 2001), o que possivelmente ocasiona um aumento na sensibilidade das células da granulosa ao FSH e a expressão de alguns genes dependentes do estímulo do FSH: a enzima P450 *aromatase*, o receptor do Hormônio Luteinizante (LH-R, *luteinizing hormone receptor*), a proteína StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*), a enzima P450_{scc} (P450 *side chain cleavage enzyme*), a enzima 3 β -HSD (3 β -*hydroxysteroid dehydrogenase*), activina e inibina (OTSUKA et al., 2001; FABRE et al., 2006). Estes marcadores de diferenciação presentes nas células da granulosa aparecem em folículos que possuem um tamanho menor, quando comparados com o tamanho dos folículos das fêmeas ovinas sem nenhum tipo de mutação (MCNATTY et al., 1986; OTSUKA et al., 2001). A sensibilidade aumentada destes folículos às gonadotrofinas, promove a sua seleção e manutenção, quando a concentração de FSH circundante diminui durante a fase folicular (BAIRD; CAMPBELL, 1998).

Em fêmeas ovinas com loco mutante, cada um dos folículos recrutados contém um número menor de células da granulosa, quando comparadas com fêmeas sem loco mutante. Porém, em conjunto, esses folículos produzem as mesmas quantidades de estradiol (MCNATTY et al., 1986) e inibina (BAIRD; CAMPBELL, 1998) que os folículos das fêmeas sem mutações nos genes da superfamília dos TGF- β (BAIRD; CAMPBELL, 1998; FABRE et al., 2006). Possivelmente a retroalimentação positiva de estradiol na secreção do GnRH (hormônio liberador das gonadotrofinas), nas fêmeas com gene mutante, é ocasionada utilizando uma quantidade de estradiol similar à produzida nos folículos das fêmeas sem mutações nos *Fec genes*. Neste sentido, acontece a ovulação e luteinização de vários folículos que respondem ao estímulo da LH (poliovulação) (FABRE et al., 2006) (Figura 2).

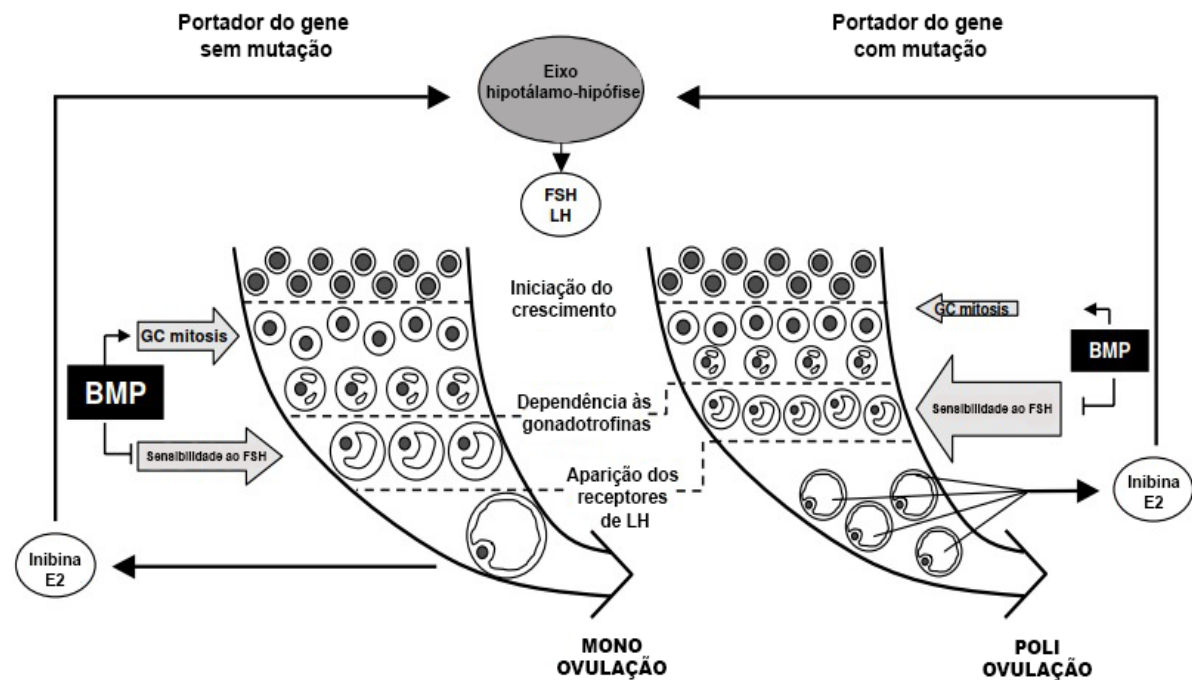


Figura 2 – Representação esquemática dos efeitos das mutações dos genes de efeito maior na foliculogênese e taxa de ovulação, em ovelhas. GC: células da granulosa. Fonte: adaptado de Fabre et al. (2006)

2.4.1.2 Alguns genes de efeito maior que afetam a taxa de ovulação

Nos ovinos, a variação no tamanho da ninhada tem sido observada entre e dentro das raças (DAVIS, 2005; SILVA et al., 2011; EL FIKY; HASSAN; NASSAR, 2017). Estudos têm indicado que a taxa de ovulação e o tamanho da ninhada podem ser regulados por distintos genes, cada um deles, com um efeito pequeno sobre a característica (AMORIM et al., 2018; XU et al., 2018) ou, alternativamente, pela ação de genes com efeito maior (HANRAHAN et al., 2004; EL FIKY; HASSAN; NASSAR, 2017). Um gene de efeito maior pode ser definido como aquele onde uma cópia simples aumenta a taxa de ovulação em 0,2 ou mais (DAVIS, 2004).

As principais mutações ou polimorfismos que incrementam a taxa de ovulação e afetam a fecundidade estão localizados nos genes *BMP-15* (*bone morphogenetic protein 15*) (raças Inverdale, Hanna, Belclare, Galway, Lacaune, Aragonesa, Grivette e Olkuska), *BMPR-1B* (*bone morphogenetic protein receptor 1*) (raça Booroola) e *GDF-9* (*growth differentiation factor 9*) (raças Belclare e Cambridge) (PALOMERA; MORALES, 2014). Os genes *BMP-15* e *GDF-9* pertencem à Superfamília dos TGF- β , enquanto o gene *BMPR-1B* (Booroola) codifica para um receptor transmembrana associado aos TGF- β (BODIN, 2006). Os ligantes produzidos pelos genes *BMP-15* e *GDF-9* interagem com múltiplos receptores, incluindo o receptor

codificado pelo gene *BMPR-1B* (HEATON et al., 2017). Na Tabela 1 observa-se um resumo dos genes mais proeminentes e seu efeito sobre a taxa de ovulação. Cabe mencionar que, com exceção das mutações dos genes *BMPR-1B* (DAVIS, 2005) e *GDF-9* (SILVA et al., 2011), se o animal tem o loco em homozigose, o indivíduo apresentará infertilidade. Todos os fatores de crescimento derivados dos genes *BMP-15* e *GDF-9* são expressos no tecido ovárico, no oócito do folículo em desenvolvimento (HANRAHAN et al., 2004; TANG et al., 2018).

Tabela 1 – Genes de efeito maior que influem na taxa de ovulação em ovinos, por cromossomo e raça estudada

Gene ^a	Raças	Nome	OAR ^b	Aumento na taxa de ovulação		Aumento no tamanho da ninhada esperado ^c	
				1 cópia	2 cópias	1 cópia	2 cópias
<i>BMPR-1B</i>	Merino	Booroola (FecB ^B)	6	+1,50	+3,00	+1,40	+2,20
	Romney	Inverdale/Hanna (FecX ^L /FecX ^H)	X	+1,00	Estétil	+1,00	+0,00
<i>BMP-15</i>	Belclaure	Belclaure (FecX ^B)	X	+1,00	Estétil	+1,00	+0,00
	Belclaure, Cambrige	Galway (FecX ^G)	X	+0,70	Estétil	+0,80	+0,00
	Lacaune	Lacaune (FecX ^L)	X	+1,50	Estétil	+1,40	+0,00
<i>GDF-9</i>	Belclaure, Cambrige	High fertility (FecG ^H)	5	+1,40	Estétil	+1,30	+0,00
	Santa Inês	Embrapa (FecG ^E)	5	+0,12	+1,00	+0,30	+1,00

^aAdaptado de Davis (2004, 2005); Notter (2008); Silva et al. (2011); ^bCromossomo da espécie *Ovis aries* (OAR); ^cAproximação segundo a fórmula proposta por Hanrahan (1982)

2.4.2 Aspectos quantitativos relacionados com a prolificidade

2.4.2.1 Prolificidade e taxa de ovulação

A taxa de ovulação é definida como o número de corpos lúteos observados, por laparoscopia, em ambos os ovários (MATOS et al., 1997).

Em ovinos, o número de oócitos liberados é dependente, basicamente, da raça (BODIN, 2006) e da idade. Com respeito à idade, as raças ovinas tendem a atingir um pico de taxa ovulatória ao redor dos quatro anos (GEENTY, 2013; SHORTEN et al., 2013).

Um modelo quadrático foi proposto por Hanrahan (1982) para prever o tamanho da ninhada ao nascimento (prolificidade) com respeito à taxa de ovulação. O modelo assume que não existe variação genética entre as ovelhas, na sua habilidade de suportar embriões e que o número de embriões que sobrevivem, dado o número de oócitos liberados, segue um padrão binomial. Hanrahan (1982) observou uma relação curvilínea entre a taxa de ovulação e o tamanho da ninhada (Figura 3).

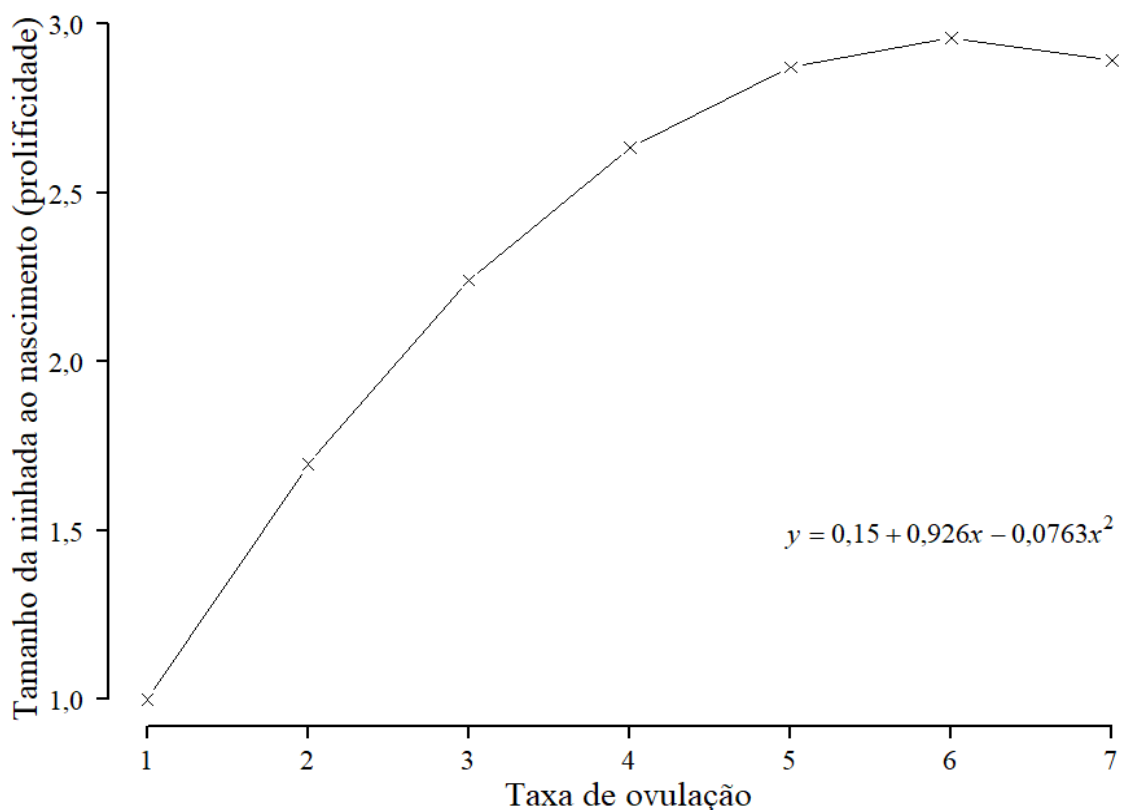


Figura 3 – Tamanho da ninhada ao nascimento (prolificidade) como função da taxa de ovulação. Fonte: adaptado de Hanrahan (1982)

Um comportamento similar ao observado por Hanrahan (1982) foi relatado por Davis, Morris e Dodds (1998), em ovelhas das raças Foundation Ronmey, Parendale, Coopworth e Inverdale.

As perdas embrionárias são fortemente dependentes do número de ovulações (ELSEN et al., 1994; SHORTEN et al., 2013). Em parte, essas perdas ocorrem devido a um aumento na taxa de ovulação, que pode comprometer a capacidade uterina, convertendo-se assim em um fator limitante para a quantidade suportada de embriões (SCARAMUZZI et al., 1988).

2.5 Parâmetros genéticos relacionados à prolificidade em ovinos (*Ovis aries*)

A estimação de parâmetros genéticos é essencial para a implementação de um programa de melhoramento genético eficiente (VANIMISETTI; NOTTER; KUEHN, 2007). Neste sentido, o conhecimento dos parâmetros genéticos das características produtivas e reprodutivas, assim como as correlações genéticas entre estas são de relevante importância (BANEH; AHMADPANA; MOHAMMADI, 2020).

Numerosos estudos sobre a estimação de parâmetros genéticos têm sido feitos com raças locais de outros países, considerando algumas das seguintes características relacionadas à prolificidade: peso total da ninhada ao nascimento, tamanho da ninhada ao desmame e peso total da ninhada ao desmame (HANFORD; VAN VLECK; SNOWDER, 2003; RASHIDI et al., 2011; BOUJENANE et al., 2013). No entanto, estudos sobre efeitos genéticos para características produtivas e reprodutivas em ovinos são escassos no Brasil, provavelmente por causa da pouca disponibilidade de dados e registros de rebanhos (AGUIRRE et al., 2017). Um resumo de alguns parâmetros genéticos de características relacionadas com prolificidade, está apresentado nas Tabelas 2 e 3.

Tabela 2 – Parâmetros genéticos para características associadas à prolificidade em ovinos

Raça	Característica	h^2	CV (%)	r	Referência
D'man	PR	0,090	40,8	0,190	Boujenane et al. (2013)
	TND	0,110	48,3	0,130	
	PTNN (kg)	0,100	32,1	0,100	
Lori	PR	0,175	29,4	0,204	Mohammadi et al. (2015)
	TND	0,213	55,3	0,213	
	PTNN (kg)	$5,80 \times 10^{-4}$	26,4	0,168	
Moghani	PR	0,110	35,4	0,160	Rashidi et al. (2011)
	TND	0,020	60,4	0,190	
	PTNN (kg)	0,070	29,3	0,130	
Santa Inês	PR	0,120	37,3	0,980	Aguirre et al. (2017)
	TND	0,030	33,5	0,920	
	PTNN (kg)	0,160	36,1	0,790	
Santa Inês	PR	0,100	N/R	0,120	Amorim et al. (2018)
Santa Inês	PR	0,160	34,1	N/R	Balieiro et al. (2008)

PR: prolificidade; TND: tamanho da ninhada ao desmame; PTNN: peso total da ninhada ao nascimento; h^2 : herdabilidade; CV (%): coeficiente de variação; r : coeficiente de repetibilidade; N/R: não reportado

Na Tabela 2, pode ser evidenciado que a herdabilidade para prolificidade em ovinos é baixa ($\approx 0,10$ na média) (BRADFORD, 1985) e a característica apresenta um coeficiente de variação de aproximadamente 35,7% na raça Santa Inês (BALIEIRO et al., 2008; AGUIRRE et al., 2017). No entanto, apesar da baixa estimativa de herdabilidade, é possível atingir taxas anuais de resposta à seleção de 1 a 2% (BRADFORD, 1985; BHUIYAN; CURRAN, 1995; NOTTER, 2008) no pior dos cenários, isto é, quando não há disponibilidade detalhada de informação fenotípica e de pedigree de cada animal, para avaliação (seleção massal simples). Com o uso de métodos mais sofisticados como o Melhor Preditor Lineal não Viesado (*Best Linear Unbiased Predictor*, BLUP), pode-se obter maiores ganhos genéticos por intervalo de geração (PÉREZ-ENCISO et al., 1995).

O coeficiente de repetibilidade mede o grau de correlação entre medidas de uma característica, tomadas em um indivíduo ao longo da sua vida produtiva (FAHMY, 1989;

ROMAN; WILCOX; MARTIN, 2000). É definida como a proporção da variância fenotípica que é atribuível às diferenças genéticas e de ambiente permanente entre os indivíduos, para uma característica dada (BOAKE, 1989; WOLF et al., 2008), e cuja amplitude varia desde 0 até 1. Este coeficiente é considerado baixo quando possui valores menores que 0,2, moderado quando estão entre 0,20 e 0,40 e alto quando maiores que 0,40 (DARWATI et al., 2010; MOTA, 2010). Por ser calculada como uma proporção, a repetibilidade pode ser baixa ou alta por algumas causas.

Com um coeficiente relativamente baixo de repetibilidade pode-se inferir que: (1) o numerador é relativamente pequeno, o qual acontece quando todos os indivíduos são similares. Esta similaridade pode ser atribuída a efeitos genéticos ou ambientais, porém seriam precisos mais ensaios para compreender a influência relativa de cada efeito (BOAKE, 1989; ABDOLI et al., 2019a); e (2), o denominador é relativamente grande (BOAKE, 1989; BOUJENANE et al., 2013), o que pode ser consequência da alta influência de efeitos ambientais. Fatores não genéticos como a nutrição, manejo e época do ano (SANTOLARIA; PALACIN; YANIZ, 2011), por exemplo, podem influenciar o desempenho do animal.

Como a repetibilidade mede o grau de associação entre medidas repetidas de um indivíduo, uma repetibilidade alta indica que a acurácia de seleção, utilizando como base um único registro, pode ser alta. Portanto, muitas medições da mesma característica poderiam não aumentar significativamente a acurácia de seleção (MARTUSCELLO et al., 2015). Em contraposição, com uma repetibilidade baixa, seria necessário um número considerável de medições para aumentar a acurácia de seleção (MARTUSCELLO et al., 2015; MONTES-VERGARA; OSSA-V.; PEREZ-CORDERO, 2017), pois a acurácia de predição é uma função da estimativa de repetibilidade e o número de registros do animal (MOTA, 2010; YAVARIFARD; HOSSEIN-ZADEH; SHADPARVAR, 2015).

O coeficiente repetibilidade estabelece um limite superior para a estimativa de herdabilidade (DOHM, 2002). Em consequência, a repetibilidade pode ser igual ou maior à estimativa de herdabilidade (nunca menor) (SCHAEFFER, 2011). Neste sentido, um coeficiente de repetibilidade substancialmente maior que a estimativa de herdabilidade pode indicar que a característica, provavelmente, está mais influenciada por alguma combinação desconhecida dos efeitos genéticos não aditivos (como dominância e epistasia) e de ambiente permanente (BOAKE, 1989; WOLF et al., 2008; MOHAMMADABADI; SATTAYIMOKHTARI, 2013; JAFAROGHLI et al., 2019). Por outro lado, quando uma estimativa de repetibilidade é muito semelhante à estimativa de herdabilidade, pode-se intuir

que os efeitos permanentes das observações têm um aspecto genético (YAVARIFARD; HOSSEIN-ZADEH; SHADPARVAR, 2015).

Diversos estudos sobre parâmetros genéticos relacionados com características reprodutivas têm sido feitos em raças ovinas locais, em outros países. A Tabela 3 apresenta algumas correlações genéticas e fenotípicas de características reprodutivas associadas à prolificidade: tamanho da ninhada ao desmame (TND) e peso total da ninhada ao nascimento (PTNN), em distintas raças ovinas. Estudos relacionados com características reprodutivas são ainda escassos nas raças ovinas brasileiras, incluindo a Santa Inês (LÔBO et al., 2009; AGUIRRE et al., 2017). Como pode ser observado, alguns de estes parâmetros têm correlação muito alta e positiva (MUKAKA, 2012). Por exemplo, as raças D'man e Lori têm muito altas ($>0,76$), moderadas ($0,26 < x < 0,50$) e positivas (KUTHU et al., 2017) correlações genéticas e fenotípicas entre PR, TND e PTNN. A raça Moghami tem uma tendência menor nas correlações, quando comparada com as demais raças descritas. Em termos gerais, uma correlação alta ou moderada e positiva pode indicar que selecionar por alguma das duas características, nessas raças, pode beneficiar positivamente a expressão da outra (BANEH; AHMADPANA; MOHAMMADI, 2020).

Tabela 3 – Correlações genéticas e fenotípicas de características associadas à prolificidade em ovinos

Raça	C1	C2	Co _g C1C2	Co _f C1C2	Referência
D'man	PR	TND	0,91	0,82	Boujenane et al. (2013)
	PR	PTNN	0,74	0,77	
Lori	PR	TND	0,99	0,96	Mohammadi et al. (2015)
	PR	PTNN	0,96	0,36	
Moghani	PR	TND	0,68	0,17	Rashidi et al. (2011)
	PR	PTNN	0,35	0,14	
Santa Inês	PR	FP	0,81	N/R	Balieiro et al. (2008)

C1: característica 1; C2: característica 2; Co_gC1C2: correlação genética entre a característica 1 e 2; Co_fC1C2: correlação fenotípica entre a característica 1 e 2; PR: prolificidade; TND: tamanho da ninhada ao desmame; PTNN: peso total da ninhada ao nascimento; FP: fertilidade ao parto; N/R: não reportado

2.6 Tendências genéticas para prolificidade em ovinos (*Ovis aries*)

As características reprodutivas, como a prolificidade, são de grande valor econômico dentro de um sistema de produção ovino (MORAIS; MADALENA, 2006; LÔBO et al., 2011). Em consequência, um objetivo primário dos programas de melhoramento para ovinos, deve ser maximizar o progresso genético por intervalo de geração ou por ano (ganho genético) para prolificidade.

Um conceito importante na genética quantitativa é o ganho genético (ΔG), que representa a mudança predita do valor médio de uma característica, dentro de uma população, que acontece devido à seleção (XU et al., 2017). O ganho genético é utilizado como uma expressão universal simples para a melhora genética esperada. A equação do ganho genético relaciona os quatro fatores fundamentais que influenciam o melhoramento genético: o grau de variação fenotípica presente na população (representado pelo desvio padrão SD, σ_p), a probabilidade que uma característica fenotípica seja transmitida dos pais a sua progênie (herdabilidade, h^2), a proporção da população selecionada como pais para a seguinte geração (intensidade de seleção, i , expressada como unidades de desvio padrão da média) e o tempo necessário para completar um ciclo de seleção (intervalo de geração, t): $\Delta G = h^2 \sigma_p i / t$ (MOOSE; MUMM, 2008).

Na era do melhoramento genético baseado em marcadores moleculares, a resposta a seleção pode ser avaliada, também, com auxílio da seleção genômica (GS) (XU et al., 2020) e o valor por ano pode ser medido como: $\Delta G = i \sigma_A r / t$, onde i é a intensidade de seleção, σ_A é o desvio padrão (SD) dos valores genômicos estimados (GEBVs) (a raiz quadrada da variância genética aditiva), r é a acurácia de seleção (correlação entre os valores genéticos verdadeiros-TBV) e os GEBVs e t é o intervalo de geração (MEUWISSEN, 2003; HEFFNER et al., 2010; BASSI et al., 2016; XU et al., 2017). Para acelerar o ganho genético de características quantitativas, é necessário aumentar os primeiros três parâmetros (i , σ_A , r) e diminuir o último (t) (TSURUTA, 2017).

O progresso genético por seleção e acasalamento é baseado na habilidade dos progenitores para produzirem uma progênie mais eficiente (LEGARRA et al., 2014). Para agilizar o ganho genético em animais de interesse comercial, foram fundamentais dois avanços na tecnologia da genômica. Um desses foi a implementação e uso da informação genômica derivada da sequência do genoma dos animais por meio das tecnologias de sequenciamento de nova geração (PEREIRA et al., 2013). Outro avanço relevante foi a massificação de painéis

densos de genotipagem, para propósitos de seleção, de relativo baixo custo (BAGNATO; ROSATI, 2012; NAVAJAS, 2014), que foi possível em meados da década dos anos 2000 (RESENDE et al., 2008, 2014b). Desde então, duas metodologias têm sido desenvolvidas para incluir essa informação para propósitos de seleção: a metodologia BLUP em múltiplos passos (*multi-step genomic BLUP*) e o BLUP genômico em passo único (*single-step genomic BLUP*, ssGBLUP) (AGUILAR et al., 2010; LOURENCO et al., 2018).

A avaliação genética fundamentada no uso de informação genômica tornou-se um procedimento rotineiro em numerosos esquemas de melhoramento animal (MEYER; TIER; SWAN, 2018). Muitos empregam o método ssGBLUP, que permite avaliação conjunta de animais genotipados e não genotipados (MISZTAL; LEGARRA; AGUILAR, 2009; LEGARRA et al., 2014; MEYER; TIER; SWAN, 2018). Teoricamente, a acurácia dos EBVs utilizando ssGBLUP é incrementada devido a adição de informação genômica aos valores genéticos estimados com fenótipos e pedigree (TSURUTA, 2017; MEHRBAN et al., 2019). A metodologia ssGBLUP é utilizada para prever GEBVs de animais, com o propósito de incrementar a produtividade de características de importância econômica.

Os programas de melhoramento genético animal visam maximizar a taxa de ganho genético por intervalo de geração, de características de interesse, em espécies economicamente importantes (YAVARIFARD; HOSSEIN-ZADEH; SHADPARVAR, 2015). Para demonstrar a eficácia de um programa de melhoramento genético animal, é utilizada a tendência genética. Esta é uma média dos EBVs de uma população de animais nascidos em um determinado período de tempo (MEYER; TIER; SWAN, 2018). A tendência genética indica a direção de mudança da característica avaliada, através das gerações.

Estudos sobre parâmetros genéticos e tendência genética relacionados com características reprodutivas têm sido feitos em raças ovinas locais em vários países (HANFORD; VAN VLECK; SNOWDER, 2003; HANFORD; VAN VLECK; SNOWDER, 2006; BOUJENANE et al., 2013; BANEH; AHMADPANA; MOHAMMADI, 2020). Aguirre et al. (2017), em um dos poucos trabalhos deste tipo feitos em ovinos no Brasil, conduziram um estudo com objetivo de aportar informação chave para a melhora genética da raça Santa Inês. Em linhas gerais, os estudos mencionados não contemplaram o uso de informação genômica para estimação de EBVs e tendência genética. As tendências genéticas desses estudos, foram estimadas realizando uma regressão linear dos EBVs dos animais em função do ano de nascimento do animal, onde o coeficiente obtido (declive) representa o progresso genético anual estimado para a característica (Tabela 4).

Tabela 4 – Tendência genética para prolificidade em diferentes raças ovinas

Raça	Tendência genética média anual (EBV)	P-valor^a	Período de avaliação (anos)	Referência
Arabi	0,00025	>0,05	8	Roshanfekar et al. (2015)
Columbia	0,00833	N/R	48	Hanford; Van Vleck e Snowder (2002)
D'man	0,00090	N/R	26	Boujenane et al. (2013)
Iran-black	0,01000	<0,0001	22	Baneh; Ahmadpanah e Mohammadi (2020)
Polypay	0,01428	N/R	21	Hanford; Van Vleck e Snowder (2006)
Rambouillet	0,00833	N/R	48	Hanford; Van Vleck e Snowder (2005)
Santa Inês	-0,00030	N/R	24	Aguirre et al. (2017)
Targhee	0,01250	N/R	48	Hanford; Van Vleck e Snowder (2003)
Zandi	-0,00020	>0,05	14	Mohammadi e Abdollahi-Arpanahi (2015)

EBV: valor genético estimado; N/R: não reportado; ^aIndica se houve ou não mudança significativa na prolificidade, nos anos avaliados

2.7 Vantagens e desvantagens da seleção para prolificidade em ovinos (*Ovis aries*)

Uma vantagem prática da prolificidade é que esta é uma característica fácil de medir e reportar (RAO; NOTTER, 2000; BODIN, 2006). Em ovinos, as estimativas de herdabilidade em sentido restrito para prolificidade ($h^2 = 0,11$) são, geralmente, mais altas que as estimativas para outras características reprodutivas como fertilidade ($h^2 = 0,07$) ou sobrevivência do cordeiro ($h^2 = 0,04$) (RAO; NOTTER, 2000; SAFARI; FOGARTY; GILMOUR, 2005; NOTTER, 2008). De acordo com Bradford (1985) e Notter (2008), com uma herdabilidade média de 0,11 para prolificidade, pode-se atingir taxas de resposta nesta característica de até

2% na média por ano; o que representa um aumento estimado na resposta à seleção ou ganho genético de 0,02 cordeiros nascidos por fêmea por ano, utilizando seleção massal simples.

Do ponto de vista reprodutivo, a seleção para prolificidade pode resultar em um aumento geral da fertilidade, isto é, maior probabilidade que a fêmea tenha mais de uma cria por parto. Isto pode ser explicado porque, por exemplo, um rebanho com taxa de ovulação de um, inevitavelmente resultará em pouca fertilidade devido ao efeito da morte embrionária, que é aumentada. Enquanto isso, num rebanho com uma taxa ovulatória de dois, a morte de um embrião não afetará a fertilidade, pois a fêmea ainda poderia produzir uma cria (SCARAMUZZI et al., 1988), embora a prolificidade diminua com a morte embrionária. Além disso, no âmbito produtivo, existem evidências que sugerem que há diferença considerável do peso total dos cordeiros por fêmea, ao nascimento e ao desmame, assim como entre nascimentos simples e múltiplos. É notório que nos partos múltiplos o peso total é maior (RAJAB, et al., 1992) e, portanto, pode-se obter um benefício econômico considerável com o aumento da ocorrência de partos múltiplos (CAM et al., 2017).

Uma particularidade da prolificidade em ovinos é que esta pode ser regulada por genes com efeito maior (*Fec genes*) ou também por um conjunto de genes, cada um deles, com efeito pequeno sobre esta característica (herança poligênica) (DAVIS, 2005; BODIN, 2006; NOTTER, 2008; DROUILHET et al., 2009). No caso de herança poligênica, a herdabilidade apresenta de baixa a moderada magnitude ($h^2 = 0,05-0,2$) (CHANTEPIE et al., 2018). No entanto, é sabido que os ganhos genéticos são permanentes e passam de geração a geração (BRADFORD, 1985; NOTTER, 2008; MONTOSSI et al., 2013). Em um estudo realizado por Bhuiyan e Curran (1995), em ovelhas da raça Romney, foi demonstrado que a prolificidade pode ter uma resposta à seleção significativa e positiva, com valores médios entre 1 e 2% por ano. Isto representa um ganho genético entre 0,01 e 0,02 cordeiros por fêmea por ano.

Porém, apesar das vantagens mencionadas, uma das desvantagens mais evidentes da prolificidade está no fato de que esta é uma característica cujos registros fenotípicos só podem ser obtidos quando a fêmea entra na etapa reprodutiva, o que pode diminuir o progresso genético por intervalo de geração (BOLORMAA et al., 2017). A sobrevivência ao nascimento e peso ao abate dos cordeiros costumam ser menores em partos múltiplos do que em simples. Ambos indicadores são especialmente maiores em partos triplos (BRADFORD, 1985; CAM et al., 2017; KENYON et al., 2019). Além disso, geralmente, o peso de cada cordeiro é menor ao nascimento nos partos múltiplos, quando comparados com cordeiros de partos simples (LOUREIRO et al., 2016; CAM et al., 2017). Assim, os animais nascidos em partos múltiplos

precisam de cuidados mais específicos para aumentar sua sobrevivência até o desmame (FERREIRA et al., 2015; KENYON et al., 2019).

2.8 Generalidades nos estudos de associação genômica ampla (GWAS)

Marcadores moleculares, como os microssatélites e os SNPs, permitem a criação de densos mapas de marcadores de DNA com posição conhecida e espalhados por todo o genoma, em intervalos curtos, fornecendo uma plataforma de trabalho para a aplicação da Seleção Assistida por Marcadores (SAM) para espécies domésticas importantes (RUANE; SONNINO, 2007). Há algumas décadas, os marcadores moleculares do tipo microssatélites eram preferidos por serem altamente polimórficos (muitos alelos) e, portanto, altamente informativos. No entanto, a genotipagem deste tipo de marcadores é relativamente cara e difícil de padronizar. Atualmente, os SNPs são os marcadores usados de maneira mais extensiva, devido a sua abundância no genoma e baixo custo com as atuais tecnologias de genotipagem (NAVAJAS, 2014).

O marcador genético molecular do tipo SNP baseia-se na alteração de um único par de bases nitrogenadas no genoma (Adenina [A], Citosina [C], Timina [T] e Guanina [G]). As mutações mais comuns são as transições, onde ocorrem trocas de uma purina por outra purina (A|G) ou de uma pirimidina por outra pirimidina (C|T). Menos frequentes, as transversões ocorrem quando há troca de uma purina por uma pirimidina, ou vice-versa (A|C, T|G). Os marcadores SNP são bi-alélicos, ou seja, são encontradas apenas duas variantes em uma espécie (ex: um alelo corresponde a um par de bases A/T e o outro a um G/C) (VIGNAL et al., 2002; CAETANO, 2009). Os SNPs podem ocorrer em regiões codificadoras ou com função regulatória, porém, na maior parte das vezes são encontrados em espaços intergênicos, sem função determinada (CAETANO, 2009; VALLEJOS-VIDAL et al., 2020).

Para que uma variação seja considerada SNP, esta deve ocorrer em pelo menos 1% da população (VALLEJOS-VIDAL et al., 2020). Os SNPs representam a forma mais abundante de variação do DNA em genomas e são preferidos em relação a outros marcadores genéticos devido à sua baixa taxa de mutação e facilidade de genotipagem. Milhares de SNPs podem ser usados para cobrir o genoma de um organismo com marcadores que não estejam a mais de 1 cM (centimorgan) um do outro no genoma inteiro (RESENDE et al., 2008; 2014a)

Após os estudos de associação genômica ampla, pode-se utilizar a seleção assistida por marcadores (SAM), como metodologia para incorporar informação de marcadores na seleção.

A SAM é um processo de dois passos: (1) os marcadores em desequilíbrio de ligação com mutações afetando a característica de interesse (QTL) são detectados em um estudo de associação genômica ampla (GWAS), então (2) os marcadores com significância são utilizados para seleção a partir dos genótipos de maior interesse (HAYES; GODDARD, 2010).

O desequilíbrio de ligação (LD) é definido como a associação não aleatória de alelos, em diferentes *loci* (NAKAYA; ISOBE, 2012). Quando os alelos estão em LD, os haplótipos não segregam nas frequências esperadas. Em outras palavras, os alelos que estão fisicamente perto no mesmo cromossomo não são herdados pela progênie de forma independente (Leis de Mendel), mas sim como blocos de alelos ou haplótipos provenientes de ambos os progenitores (BEJARANO et al., 2018).

O objetivo da metodologia GWAS é identificar SNPs cujas frequências alélicas variam sistematicamente como função dos valores fenotípicos das características (MAREES et al., 2018). Os estudos de associação genômica ampla buscam combinar informações de genótipos, fenótipos e pedigree dos indivíduos para identificar regiões do genoma que influenciam características de interesse (QTLs), usando painéis densos ou chips de genotipagem e associando os *loci* a algum fenótipo (PETERS et al., 2012), por meio de teste de hipótese (RESENDE et al., 2014a)

O sucesso da GWAS depende da existência de LD ou desequilíbrio gamético entre os marcadores e mutações causais porque, geralmente, só os marcadores são observados e as mutações causais são desconhecidas (ALVARENGA et al., 2018). Além disso, a disponibilidade e genotipagem de um grande número de marcadores SNPs distribuídos por todo o genoma aumentam consideravelmente a probabilidade de se encontrar um QTL em LD com, pelo menos, um marcador. Este aspecto é importante, uma vez que somente os marcadores em desequilíbrio de ligação com os QTLs serão úteis na determinação dos fenótipos e na explicação da variação genética (RESENDE et al., 2008, 2014b). Assim, o uso eficiente de marcadores moleculares para auxiliar no melhoramento genético animal requer o maior número possível de marcadores, para que aumente a possibilidade de encontrar um marcador tipo SNP em LD com um determinado QTL ou gene de interesse.

Para análises do genoma ovino, o painel mais popular utilizado é o chip *OvineSNP50 BeadChip*, desenvolvido pela Illumina® (www.illumina.com), em parceria com o *International Sheep Genomics Consortium* (ISGC). O chip pode ser utilizado para analisar até 54.241 SNPs espalhados por todo o genoma ovino (KAWĘCKA; GURGUL; MIKSZA-CYBULSKA, 2016).

Alguns estudos realizados com auxílio deste chip, em ovinos, cobrem diversas características de interesse econômico como a prolificidade (GHOLIZADEH et al., 2014; BENAVIDES; SOUZA; MORAES, 2018), crescimento e produção de carne (ZHANG et al., 2013) e identificação de SNPs associados a características poligênicas de importância econômica (ganho diário de peso, circunferência escrotal, área de olho de lombo) (COCKRUM et al., 2012).

2.8.1 Estudos de associação genômica ampla em passo único (ssGWAS)

Geralmente, a predição genômica utiliza informação de animais genotipados. No entanto, na prática, só um subconjunto de indivíduos é genotipado (SONG et al., 2019), principalmente, devido aos altos custos para a genotipagem de todos os animais do rebanho. Além disso, nem sempre todos os animais avaliados têm informação fenotípica disponível. Portanto, o método BLUP genômico em passo único (ssGBLUP) foi proposto como uma alternativa viável para que toda informação disponível de animais genotipados e não genotipados, com fenótipo ou não, possa ser integrada na análise de estimação de EBVs (LEGARRA et al., 2014).

Para possibilitar o uso da informação fenotípica de indivíduos não genotipados, a metodologia ssGBLUP foi desenvolvida a partir de uma matriz híbrida (**H**) que usa os genótipos de marcadores e o pedigree dos animais conjuntamente, ao invés de utilizar somente a matriz de relacionamento baseada no pedigree (**A**) (LEGARRA; AGUILAR; MISZTAL, 2009; AGUILAR et al., 2010; SONG et al., 2019). A matriz **H** é atualmente utilizada na maioria dos programas de melhoramento animal, que nem sempre apresentam todos os indivíduos genotipados (PÉRTILE et al., 2016).

A análise de GWAS realizada por meio do método ssGBLUP é denominada de *single-step Genome-wide Association Studies* (ssGWAS) (WANG et al., 2014). Com esta abordagem, a GWAS é realizada convertendo os EBVs obtidos pelo método ssGBLUP em efeitos de marcadores e pesos dos marcadores, os quais são usados em uma aproximação iterativa para atualizar as soluções. A vantagem teórica deste método é que se utiliza toda a informação fenotípica derivada do pedigree ou dos efeitos dos marcadores (WANG et al., 2012).

Alguns estudos de associação genômica ampla com utilização do método ssGWAS já foram realizados em ovinos Santa Inês. Por exemplo, Amorim et al. (2018) utilizaram o método ssGWAS para identificar genes relacionados a característica prolificidade nesta raça. Outros

estudos que aplicaram a metodologia ssGWAS na procura por genes relacionados com a prolificidade ou com características relacionadas foram realizados por Xu et al. (2018) e Abdoli et al. (2019b).

3 REFERÊNCIAS

ABDOLI, R. et al. A review on prolificacy genes in sheep. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 51, n. 5, p. 631-637, 2016. <http://dx.doi.org/10.1111/rda.12733>

ABDOLI, R. et al. Genetic parameters and trends for litter size in Markhoz goats. **Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias**, v. 32, n. 1, p. 58-63, 2019a. <http://dx.doi.org/10.17533/udea.rccp.v32n1a07>

ABDOLI, R. et al. Genome-wide association study of four composite reproductive traits in Iranian fat-tailed sheep. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 31, n. 6, p. 1127-1133, 2019b. <http://dx.doi.org/10.1071/rd18282>

AGUILAR, I. et al. Hot topic: a unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 2, p. 743-752, 2010. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2009-2730>

AGUIRRE, E. et al. Genetic parameters and genetic trends for reproductive traits of Santa Ines sheep kept in extensive environments in Brazil. **Journal of Animal Sciences and Livestock Production**, v. 1, n. 2, p. 1-7, 2017. <http://dx.doi.org/10.21767/2577-0594.100009>

ALVARENGA, A. et al. Linkage disequilibrium in Brazilian Santa Inês breed, *Ovis aries*. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2018. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-27259-7>

ALVES, L. et al. Produção de carne ovina com foco no consumidor. **Enciclopédia Biosfera**, v. 10, n. 18, p. 2399-2415, 2014

AMAYA, A.; MARTÍNEZ, R.; CERÓN-MUÑOZ, M. Genetic evaluations in cattle using the single-step genomic best linear unbiased predictor. **Ciencia & Tecnología Agropecuaria**, v. 21, n. 1, p. 1-13, 2020. http://dx.doi.org/10.21930/rcta.vol21_num1_art:1548

AMORIM, S. et al. Genomic study for maternal related traits in Santa Inês sheep breed. **Livestock Science**, v. 217, p. 76-84, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2018.09.011>

ARAÚJO, A.; SIMPLÍCIO, A.A. Melhoramento genético em caprinos e ovinos no brasil: importância do padrão racial. In: Simpósio Nacional de Melhoramento Animal, 3., 2002, Campo Grande. **Anais [...]**. Campo Grande, 2002. p. 194-197

BAGNATO, A.; ROSATI, A. From the editors - animal selection: the genomics revolution. **Animal Frontiers**, v. 2, n. 1, p. 1-2, 2012. <http://dx.doi.org/10.2527/af.2011-0033>

BAIRD, D.; CAMPBELL, B. Follicle selection in sheep with breed differences in ovulation rate. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 145, n. 1-2, p. 89-95, 1998. [http://dx.doi.org/10.1016/s0303-7207\(98\)00174-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0303-7207(98)00174-9)

BALARO, M. et al. Is the Santa Inês sheep a typical non-seasonal breeder in the Brazilian Southeast? **Tropical Animal Health and Production**, v. 46, n. 8, p. 1533-1537, 2014. <http://dx.doi.org/10.1007/s11250-014-0672-8>

BALIEIRO, J. et al. Estimativas de componentes de (co)variância para fertilidade ao parto e número de cordeiros nascidos ao parto em ovinos da raça Santa Inês utilizando modelos de limiar. In: Simpósio Brasileiro de Melhoramento Animal, 7., 2008, São Carlos. **Anais [...]**. São Carlos, 2008. p. 1-4

BANEH, H.; AHMADPANA, J.; MOHAMMADI, Y. Genetic analysis of reproductive characteristics in Iran-Black sheep. **Acta Scientiarum. Animal Sciences**, v. 42, p. 1-8, 2020. <http://dx.doi.org/10.4025/actascianimsci.v42i1.47380>

BASSI, F. et al. Breeding schemes for the implementation of genomic selection in wheat (*Triticum spp.*). **Plant Science**, v. 242, p. 23-36, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.plantsci.2015.08.021>

BEJARANO, D. et al. Linkage disequilibrium levels and allele frequency distribution in Blanco Orejinegro and Romosinuano Creole cattle using medium density SNP chip data. **Genetics and Molecular Biology**, v. 41, n. 2, p. 426-433, 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-4685-gmb-2016-0310>

BENAVIDES, M.; SOUZA, C.; MORAES, J. How efficiently Genome-Wide Association Studies (GWAS) identify prolificacy-determining genes in sheep. **Genetics and Molecular Research**, v. 17, n. 2, p. 1-6, 2018. <http://dx.doi.org/10.4238/gmr16039909>

BERRY, D. et al. Animal breeding strategies can improve meat quality attributes within entire populations. **Meat Science**, v. 132, p. 6-18, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meatsci.2017.04.019>

BHUIYAN, A.; CURRAN, M.K. Selection for prolificacy in Romney sheep I. Direct response to selection. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 8, n. 1, p. 23-27, 1995. <http://dx.doi.org/10.5713/ajas.1995.23>

BOAKE, C. Repeatability: its role in evolutionary studies of mating behavior. **Evolutionary Ecology**, v. 3, n. 2, p. 173-182, 1989. <http://dx.doi.org/10.1007/bf02270919>

BODIN, L. Genes mayores en ganado ovino, implicaciones en la reproducción. **Pequeños Rumiantes**, v. 7, n. 3, p. 38-45, 2006

BOLORMAA, S. et al. Genomic prediction of reproduction traits for Merino sheep. **Animal Genetics**, v. 48, n. 3, p. 338-348, 2017. <http://dx.doi.org/10.1111/age.12541>

BOUJENANE, I. et al. Estimation of genetic parameters and genetic gains for reproductive traits and body weight of D'man ewes. **Small Ruminant Research**, v. 113, n. 1, p. 40-46, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2013.02.009>

BRADFORD, G. Selection for litter size. In: Land, R.; Robinson, D. (ed.). **Genetics of Reproduction in Sheep**. England: Garden City Press, 1985. Cap. 1. p. 3-18

CAETANO, A. Marcadores SNP: Conceitos básicos, aplicações no manejo e no melhoramento animal e perspectivas para o futuro. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 38, n. [supl. especial], p. 64-71, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-35982009001300008>

CAM, M. et al. Market productivity of single and twin bearing Karayaka ewes. **Academia Journal of Biotechnology**, v. 5, n. 6, p. 84-90, 2017. <http://dx.doi.org/10.29185/hayuretim.333775>

CAMERON, A. et al. The number of spermatozoa, the number of ovulations per ewe, and immunization against androstenedione affect fertility and prolificacy of sheep. **Reproduction**, v. 84, n. 1, p. 43-50, 1988. <http://dx.doi.org/10.1530/jrf.0.0840043>

CARNEIRO, P. et al. Estudo de populações de ovinos Santa Inês utilizando técnicas de análise multivariada. **Revista Científica de Produção Animal**, v. 8, n. 1, p. 40-50, 2006

CARVALHO, G.A. de et al. Caracterização do mercado da carne ovina em sobral, estado do Ceará. **Informações Econômicas**, v. 46, n. 2, p. 6-15, 2016

CHANTEPIE, L. et al. Presence of causative mutations affecting prolificacy in the Noire du Velay and Mouton Vendéen sheep breeds. **Livestock Science**, v. 216, p. 44-50, 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2018.07.007>

CHEN, J. et al. Evaluation of breeding programs combining genomic information in Chinese Holstein. **Agricultural Sciences in China**, v. 10, n. 12, p. 1949-1957, 2011. [http://dx.doi.org/10.1016/s1671-2927\(11\)60196-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1671-2927(11)60196-x)

COCKRUM, R. et al. Single nucleotide polymorphisms identified in polygenic traits through the use of the Ovine SNP50 BeadChip. **Proceedings, Western Section, American Society of Animal Science**, v. 63. 2012

CRISPIM, B. et al. Naturalized Breeds in Brazil: reports on the origin and genetic diversity of the Pantaneiro sheep. **Livestock Science**, p. 38-50, 2017. <http://dx.doi.org/10.5772/66019>

DARWATI, S. et al. Productivity, repeatability of productive and reproductive traits of local pigeon. **Journal of the Indonesian Tropical Animal Agriculture**, v. 35, n. 4, p. 268-274, 2010. <http://dx.doi.org/10.14710/jitaa.35.4.268-274>

DAVIS, G.; MORRIS, C.; DODDS, K. Genetic studies of prolificacy in New Zealand sheep. **Animal Science**, v. 67, n. 2, p. 289-297, 1998. <http://dx.doi.org/10.1017/s1357729800010055>

DAVIS, G. Fecundity genes in sheep. **Animal Reproduction Science**, v. 82-83, p. 247-253, 2004. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anireprosci.2004.04.001>

DAVIS, G. Major genes affecting ovulation rate in sheep. **Genetics Selection Evolution**, v. 37, n. 1, p. 1-14, 2005. <http://dx.doi.org/10.1186/1297-9686-37-s1-s11>

DICKERSON, G. Efficiency of Animal Production-Molding the Biological Components. **Journal of Animal Science**, v. 30, n. 6, p. 849-859, 1970. <http://dx.doi.org/10.2527/jas1970.306849x>

DOHM, R. Repeatability estimates do not always set an upper limit to heritability. **Functional Ecology**, v. 16, n. 2, p. 273-280, 2002. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2435.2002.00621.x>

DROUILHET, L. et al. Fine mapping of the FecL locus influencing prolificacy in Lacaune sheep. **Animal Genetics**, v. 40, n. 6, p. 804-812, 2009. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2052.2009.01919.x>

ELSEN, J. et al. Genetic improvement of litter size in sheep. In: Proceedings World Congress on Genetics Applied to Livestock Production (WCGALP), 5., 1994, Guelph, Ontario. **Anais [...]**. Guelph, 1994. p. 237-244

FABRE, S. et al. Regulation of ovulation rate in mammals: contribution of sheep genetic models. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 4, n. 1, p. 1-12, 2006. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7827-4-20>

FAHMY, M. Repeatability of ovulation rate, number of lambs born and ova loss in sheep with different ovulation rates. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 69, n. 2, p. 307-314, 1989. <http://dx.doi.org/10.4141/cjas89-034>

FALEIRO, F. et al. Marcadores moleculares aplicados ao melhoramento genético de plantas. In: AMABILE, R.F.; VILELA, M.S.; PEIXOTO, J.R. (ed.). **Melhoramento de Plantas Variabilidade Genética, Ferramentas e Mercado**. Brasília, DF: Proimpress, 2018. p. 51-72

FAO. **Production - Crops and livestock products**. 2019a. Disponível em: <http://www.fao.org/faostat/en/#data/QCL>. Acesso em: 20 mar. 2020

FAO. **Trade - Crops and livestock products**. 2019b. Disponível em: <http://www.fao.org/faostat/en/#data/TCL>. Acesso em: 20 mar. 2020

FAO. **Annual population**. 2020. Disponível em: <http://www.fao.org/faostat/en/#data/OA>. Acesso em: 20 mar. 2020

FERREIRA, V. et al. Survival in crossbred lambs: breed and heterosis effects. **Journal of Animal Science**, v. 93, n. 3, p. 912-919, 2015. <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2014-8556>

EL FIKY, Z.; HASSAN, G.; NASSAR, M. Genetic polymorphism of growth differentiation factor 9 (GDF9) gene related to fecundity in two Egyptian sheep breeds. **Journal of Assisted Reproduction and Genetics**, v. 34, n. 12, p. 1683-1690, 2017. <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-017-1007-2>

FRANDSON, R.; WILKE, W.; FAILS, A. The ovary and estrous cycles. In: FRANDSON, R.; WILKE, W.; FAILS, A. (ed.). **Anatomy and Physiology of Farm Animals**. 7. ed. Iowa: Wiley-Blackwell., 2009. Cap. 27. p. 429-438

GEBRESELASSIE, G. et al. Review on genomic regions and candidate genes associated with economically important production and reproduction traits in sheep (*Ovis aries*). **Animals**, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2020. <http://dx.doi.org/10.3390/ani10010033>

GEENTY, K. Making Every Mating Count. New Zeland: [s.n.], 2013. Disponível em <https://beeflambnz.com/knowledge-hub/PDF/making-every-mating-count>. Acesso em 3 mar. 2020

GHOLIZADEH, M. et al. Genome wide association study to detect QTL for twinning rate in Baluchi sheep. **Journal of Genetics**, v. 93, n. 2, p. 489-493, 2014. <http://dx.doi.org/10.1007/s12041-014-0372-1>

GUILHERME, R. et al. Characterization and typology of sheep and goat production systems in the State of Paraíba, a semi-arid region of northeastern Brazil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 38, n. 4, p. 2163, 2017. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2017v38n4p2163>

HAILE, A. et al. Community-based sheep breeding programs generated substantial genetic gains and socioeconomic benefits. **Animal**, v. 14, n. 7, p. 1362-1370, 2020. <http://dx.doi.org/10.1017/s1751731120000269>

HALDAR, A. et al. Prolificacy and its relationship with age, body weight, parity, previous litter size and body linear type traits in meat-type goats. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 27, n. 5, p. 628-634, 2014. <http://dx.doi.org/10.5713/ajas.2013.13658>

HANFORD, K.; VAN VLECK, L.; SNOWDER, G. Estimates of genetic parameters and genetic change for reproduction, weight, and wool characteristics of Columbia sheep. **Journal of Animal Science**, v. 80, n. 12, p. 3086-3098, 2002. <http://dx.doi.org/10.2527/2002.80123086x>

HANFORD, K.; VAN VLECK, L.; SNOWDER, G. Estimates of genetic parameters and genetic change for reproduction, weight, and wool characteristics of Targhee sheep. **Journal of Animal Science**, v. 81, n. 3, p. 630-640, 2003. <http://dx.doi.org/10.2527/2003.813630x>

HANFORD, K.; VAN VLECK, L.; SNOWDER, G. Estimates of genetic parameters and genetic change for reproduction, weight, and wool characteristics of Rambouillet sheep. **Small Ruminant Research**, v. 57, n. 2-3, p. 175-186, 2005. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2004.07.003>

HANFORD, K.; VAN VLECK, L.; SNOWDER, G. Estimates of genetic parameters and genetic trend for reproduction, weight, and wool characteristics of Polypay sheep. **Livestock Science**, v. 102, n. 1-2, p. 72-82, 2006. <http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2005.11.002>

HANRAHAN, J. Selection for increased ovulation rate, litter size and embryo survival. In: World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, 2., 1982, [s.n.]. **Anais [...]**. [s.n.], 1982. p. 294-307

HANRAHAN, J. et al. Mutations in the genes for oocyte-derived growth factors GDF9 and BMP15 are associated with both increased ovulation rate and sterility in Cambridge and Belclare sheep (*Ovis aries*). **Biology of Reproduction**, v. 70, n. 4, p. 900-909, 2004. <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.103.023093>

HAYES, B.; GODDARD, M. Genome-wide association and genomic selection in animal breeding. **Genome**, v. 53, n. 11, p. 876-883, 2010. <http://dx.doi.org/10.1139/g10-076>

- HEATON, M. et al. Using sheep genomes from diverse U.S. breeds to identify missense variants in genes affecting fecundity. **F1000research**, v. 6, p. 1-18, 2017. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.12216.1>
- HEFFNER, E. et al. Plant breeding with genomic selection: gain per unit time and cost. **Crop Science**, v. 50, n. 5, p. 1681-1690, 2010. <http://dx.doi.org/10.2135/cropsci2009.11.0662>
- HERMUCHE, P. et al. Dynamics of sheep production in Brazil. **ISPRS International Journal of Geo-information**, v. 2, n. 3, p. 665-679, 2013. <http://dx.doi.org/10.3390/ijgi2030665>
- HOLANDA, G.M.L. de; ADRIÃO, M.; WISCHRAL, A. O gene da prolificidade em ovinos. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v. 9, n. 2/3, p. 45-53, 2006
- IBGE. **Pesquisa da Pecuária Municipal**. 2019. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/ppm/quadros/brasil/2019>. Acesso em: 25 mar. 2020
- IBTISHAM, F. et al. Genomic selection and its application in animal breeding. **Thai Journal of Veterinary Medicine**, v. 47, n. 3, p. 301-310, 2017
- JAFAROGHLI, M. et al. Genetic Analysis of Ewe Productivity Traits in Baluchi Sheep. **Iranian Journal of Applied Animal Science**, v. 4, n. 9, p. 651-657, 2019
- JAINUDEEN, M.; WAHID, H.; HAFEZ, E. Sheep and Goats. In: HAFEZ, B.; HAFEZ, E. **Reproduction in Farm Animals**. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. Cap. 12. p. 172-180
- JUCÁ, A. et al. Effects of birth type and family on the variation of carcass and meat traits in Santa Ines sheep. **Tropical Animal Health and Production**, v. 48, n. 2, p. 435-443, 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s11250-015-0971-8>
- JUENGEL, J. et al. The local regulation of folliculogenesis by members of the transforming growth factor superfamily and its relevance for advanced breeding programmes. **Animal Reproduction**, v. 15, n. 3, p. 180-190, 2018. <http://dx.doi.org/10.21451/1984-3143-ar2018-0055>
- KADARMIDEEN, H. Genomics to systems biology in animal and veterinary sciences: progress, lessons and opportunities. **Livestock Science**, v. 166, p. 232-248, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2014.04.028>
- KAWĘCKA, A.; GURGUL, A.; MIKSZA-CYBULSKA, A. The use of SNP microarrays for biodiversity studies of sheep - A review. **Annals of Animal Science**, v. 16, n. 4, p. 975-987, 2016. <http://dx.doi.org/10.1515/aoas-2016-0017>
- KENYON, P. et al. Triplet lambs and their dams - A review of current knowledge and management systems. **New Zealand Journal of Agricultural Research**, v. 62, n. 4, p. 399-437, 2019. <http://dx.doi.org/10.1080/00288233.2019.1616568>
- KUTHU, Z. et al. A Study on phenotypic and genetic correlations between birth weight and other growth traits in Teddy goat. **Journal of Dairy, Veterinary & Animal Research**, v. 5, n. 5, p. 187-190, 2017. <http://dx.doi.org/10.15406/jdvar.2017.05.00158>

LEGARRA, A.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I. Relationship matrix including full pedigree and genomic information. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 9, p. 4656-4663, 2009. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2009-2061>

LEGARRA, A. et al. Single Step, a general approach for genomic selection. **Livestock Science**, v. 166, p. 54-65, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2014.04.029>

LI, H. et al. An efficient unified model for genome-wide association studies and genomic selection. **Genetics Selection Evolution**, v. 49, n. 1, p. 1-8, 2017. <http://dx.doi.org/10.1186/s12711-017-0338-x>

LIMA, L. de et al. Advances in molecular genetic techniques applied to selection for litter size in goats (*Capra hircus*): a review. **Journal of Applied Animal Research**, v. 48, n. 1, p. 38-44, 2020. <http://dx.doi.org/10.1080/09712119.2020.1717497>

LÔBO, A. et al. Genetic parameters for growth, reproductive and maternal traits in a multibreed meat sheep population. **Genetics and Molecular Biology**, v. 32, n. 4, p. 761-770, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-47572009005000080>

LÔBO, R.; VILELLA, L.; FACÓ, O. Programas de melhoramento genético de caprinos e ovinos: importância prática. In: Simpósio de Caprinos e Ovinos da Escola de Veterinária da UFMG, 1., 2005, Belo Horizonte. **Anais [...]**. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2005. p. 1-10

LÔBO, R. Programa de melhoramento de pequenos ruminantes no Brasil. In: Semana da Caprinocultura e da Ovinocultura Brasileira, 5., 2006, Campo Grande. **Anais [...]**. Campo Grande: Embrapa Caprinos, 2006. p. 1-13

LÔBO, R.; LÔBO, A. Melhoramento genético como ferramenta para o crescimento e o desenvolvimento da ovinocultura de corte. **Revista Brasileira Reprodução Animal**, v. 31, n. 2, p. 247-253, 2007

LÔBO, R. et al. Economic values for production traits of Morada Nova meat sheep in a pasture based production system in semi-arid Brazil. **Small Ruminant Research**, v. 96, n. 2-3, p. 93-100, 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2011.01.009>

LÔBO, R. et al. Opportunities for investment into small ruminant breeding programmes in Brazil. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 136, n. 5, p. 313-318, 2019. <http://dx.doi.org/10.1111/jbg.12396>

LOUREIRO, M. et al. Reproductive performance of singleton and twin female offspring born to ewe-lamb dams and mature adult dams. **Proceedings of The New Zealand Society of Animal Production**, v. 76, p. 151-154, 2016

LOURENCO, D. et al. Single-step genomic BLUP for national beef cattle evaluation in US: from initial developments to final implementation. In: Proceedings of The World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, 11., 2018, Auckland. **Anais [...]**. Auckland, 2018. p. 1-9

MAPA. **Estatísticas de Comercio Exterior do Agronegócio Brasileiro (AgroStat)**. 2020. Disponível em: <http://indicadores.agricultura.gov.br/agrostat/index.htm>. Acesso em: 28 mar. 2020

MAREES, A. et al. A tutorial on conducting genome-wide association studies: quality control and statistical analysis. **International Journal of Methods in Psychiatric Research**, v. 27, n. 2, p. 1-10, 2018. <http://dx.doi.org/10.1002/mpr.1608>

MARTUSCELLO, J. et al. Repeatability and phenotypic stabilization of *Panicum maximum* accessions. **Acta Scientiarum. Animal Sciences**, v. 37, n. 1, p. 15-21, 2015. <http://dx.doi.org/10.4025/actascianimsci.v37i1.23206>

MATOS, C. et al. Genetic analysis of discrete reproductive traits in sheep using linear and nonlinear models: I. Estimation of genetic parameters. **Journal of Animal Science**, v. 75, n. 1, p. 76-87, 1997. <http://dx.doi.org/10.2527/1997.75176x>

MCMANUS, C.; PAIVA, S.; ARAÚJO, R.O. de. Genetics and breeding of sheep in Brazil. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, p. 236-246, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-35982010001300026>

MCMANUS, C. et al. Selection objectives and criteria for sheep in Central Brazil. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 40, n. 12, p. 2713-2720, 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-35982011001200014>

MCMANUS, C. et al. Geographical distribution of sheep breeds in Brazil and their relationship with climatic and environmental factors as risk classification for conservation. **Brazilian Journal of Science and Technology**, v. 1, n. 1, p. 1-15, 2014a. <http://dx.doi.org/10.1186/2196-288x-1-3>

MCMANUS, C. et al. Distribuição geográfica de raças de ovinos no Brasil e sua relação com fatores ambientais e climáticos, como a classificação de risco para a conservação. Bagé: ARCO, 2014b. 27 p. Disponível em: http://www.arcoovinos.com.br/images/artigosTecnicos/Distribuicao_Geografica_de_racas_de_Ovinos_no_Brasil.pdf. Acesso em: 10 mar. 2020.

MCNATTY, K. et al. Differences in ovarian activity between Booroola x Merino ewes which were homozygous, heterozygous and non-carriers of a major gene influencing their ovulation rate. **Reproduction**, v. 77, n. 1, p. 193-205, 1986. <http://dx.doi.org/10.1530/jrf.0.0770193>

MCNATTY, K. et al. Genetic mutations influencing ovulation rate in sheep. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 13, n. 8, p. 549-555, 2001. <http://dx.doi.org/10.1071/rd01078>

MEDEIROS, L. et al. Características de reprodução, peso ao nascer e mortalidade de caprinos Anglo-Nubianos, no município do Rio de Janeiro I. Fatores que afetam o período de gestação, fertilidade e prolificidade. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 13, n. 1, p. 37-43, 2006. <http://dx.doi.org/10.4322/rbcv.2014.263>

MEHRBAN, H. et al. Comparison of conventional BLUP and single-step genomic BLUP evaluations for yearling weight and carcass traits in Hanwoo beef cattle using single trait and multi-trait models. **Plos One**, v. 14, n. 10, p. 1-13, 2019. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0223352>

MEUWISSEN, T.; HAYES, J.; GODDARD, M. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. **Genetics**, v. 157, n. 4, p. 1820-1829, 2001

MEUWISSEN, T. Genomic selection: the future of marker-assisted selection and animal breeding. [s.n.], [s.n.], p. 1-6, 2003

MEYER, K.; TIER, B.; SWAN, A. Estimates of genetic trend for single-step genomic evaluations. **Genetics Selection Evolution**, v. 50, n. 1, p. 1-11, 2018. <http://dx.doi.org/10.1186/s12711-018-0410-1>

MISZTAL, I.; LEGARRA, A.; AGUILAR, I. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree, and genomic information. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 9, p. 4648-4655, 2009. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2009-2064>

MISZTAL, I. et al. Current status of genomic evaluation. **Journal of Animal Science**, v. 98, n. 4, p. 1-14, 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/jas/skaa101>

MOHAMMADABADI, M.; SATTAYIMOKHTARI, R. Estimation of (co) variance components of ewe productivity traits in Kermani sheep. **Slovak Journal of Animal Science**, v. 2, n. 46, p. 45-51, 2013

MOHAMMADI, K. et al. Genetic parameter estimates for growth and reproductive traits in Lori sheep. **Small Ruminant Research**, v. 131, p. 35-42, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2015.07.029>

MOHAMMADI, K.; ABDOLLAHI-ARPANAHI, R. Genetic, phenotypic and environmental trends for growth and reproductive traits in Zandi sheep. **Global Journal of Animal Scientific Research**, v. 2, n. 3, p. 311-320, 2015

MONTES-VERGARA, D.; OSSA-V., J. de la; PEREZ-CORDERO, A. Estimates of the Repeatability for Growth Characteristics in Colombian Hair Sheep. **Indian Journal of Science and Technology**, v. 11, n. 46, p. 1-5, 2017. <http://dx.doi.org/10.17485/ijst/2018/v11i46/137540>

MONTOSSI, F. et al. Sustainable sheep production and consumer preference trends: compatibilities, contradictions, and unresolved dilemmas. **Meat Science**, v. 95, n. 4, p. 772-789, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meatsci.2013.04.048>

MOOSE, S.; MUMM, R. Molecular plant breeding as the foundation for 21st century crop improvement. **Plant Physiology**, v. 147, n. 3, p. 969-977, 2008. <http://dx.doi.org/10.1104/pp.108.118232>

MORAIS, O. O melhoramento genético dos ovinos no brasil: situação atual e perspectivas para o futuro. In: III Simpósio Nacional de Melhoramento Animal, 3., 2000, Belo Horizonte - MG. **Anais [...]**. Belo Horizonte - MG: SBMA, 2000. p. 266-272

MORAIS, O.; MADALENA, F. Economic values for production traits in Santa Inês sheep. In: World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, 8., 2006, Belo Horizonte. **Anais [...]**. Mato Grosso, 2006. p. 1-4

MOTA, M. Parâmetros genéticos - Repetibilidade. **PUBVET**, v. 4, n. 17, p. 1-16, 2010

MUKAKA, M. Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. **Malawi Medical Journal**, v. 3, n. 24, p. 69-71, 2012

MUNEEB, M.; FAIZ, M. An overview of major genes affecting prolificacy in sheep and related mechanisms. **Iranian Journal of Applied Animal Science**, v. 2, n. 4, p. 1-8, 2014

NAKAYA, A.; ISOBE, S. Will genomic selection be a practical method for plant breeding? **Annals of Botany**, v. 110, n. 6, p. 1303-1316, 2012. <http://dx.doi.org/10.1093/aob/mcs109>

NAVAJAS, E. DNA markers and marker-assisted selection in the genomic era. In: DIKEMAN, M.; DEVINE, C. (ed.). **Encyclopedia of Meat Sciences**. 2. ed. [s.l.]: Academic Press, 2014. p. 12-18

NOTTER, D. Genetic aspects of reproduction in sheep. **Reproduction in Domestic Animals**, v. 43, p. 122-128, 2008. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01151.x>

OECD/FAO. **Meat consumption**. 2020. Disponível em: <https://data.oecd.org/agroutput/meat-consumption.htm>. Acesso em: 15 mar. 2020

OTSUKA, F. et al. Bone Morphogenetic Protein-15 inhibits Follicle-stimulating Hormone (FSH) action by suppressing FSH Receptor expression. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 14, p. 11387-11392, 2001. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m010043200>

PAIVA, S. et al. Genetic variability of the Brazilian hair sheep breeds. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 40, n. 9, p. 887-893, 2005. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-204x2005000900008>

PALOMERA, C.; MORALES, R. Genes with major effect on fertility in sheep. Review. **Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias**, v. 5, n. 1, p. 106-130, 2014. <http://dx.doi.org/10.22319/rmcp.v5i1.3219>

PEREIRA, G. et al. State of the art of genomic sequencing in livestock. **Ars Veterinaria**, v. 29, n. 3, p. 190-199, 2013. <http://dx.doi.org/10.15361/2175-0106.2013v29n3p190-199>

PÉREZ-ENCISO, M. et al. Genetic improvement of litter size in sheep. A comparison of selection methods. **Genetics Selection Evolution**, v. 27, n. 1, p. 43, 1995. <http://dx.doi.org/10.1186/1297-9686-27-1-43>

PÉRTILE, S. et al. Seleção e associação genômica ampla para o melhoramento genético animal com uso do método ssGBLUP. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 51, n. 10, p. 1729-1736, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-204x2016001000004>

PETERS, S. et al. Bayesian genome-wide association analysis of growth and yearling ultrasound measures of carcass traits in Brangus heifers. **Journal of Animal Science**, v. 90, n. 10, p. 3398-3409, 2012. <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2011-4507>

PETROVIC, M. et al. Genetic improvement of fertility in sheep by selection according to physiological parameters. **Biotechnology in Animal Husbandry**, v. 23, n. 5-6-1, p. 311-321, 2007. <http://dx.doi.org/10.2298/bah0701311p>

PLAKKOT, B.; MOHANAN, A.; KANAKKAPARAMBIL, R. Prolificacy in small ruminants. **Journal of Dairy, Veterinary & Animal Research**, v. 9, n. 3, p. 85-90, 2020

RAINERI, C.; NUNES, B.; GAMEIRO, A. Technological characterization of sheep production systems in Brazil. **Animal Science Journal**, v. 86, n. 4, p. 476-485, 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/asj.12313>

RAJAB, M. et al. Performance of three tropical hair sheep breeds. **Journal of Animal Science**, v. 70, n. 11, p. 3351-3359, 1992. <http://dx.doi.org/10.2527/1992.70113351x>

RAO, S.; NOTTER, D. Genetic analysis of litter size in Targhee, Suffolk, and Polypay sheep. **Journal of Animal Science**, v. 78, n. 8, p. 2113-2120, 2000. <http://dx.doi.org/10.2527/2000.7882113x>

RASHIDI, A. et al. Genetic analysis of ewe productivity traits in Moghani sheep. **Small Ruminant Research**, v. 96, n. 1, p. 11-15, 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2010.11.001>

RESENDE, M.D.V. de et al. Seleção genômica ampla (GWS) e maximização da eficiência do melhoramento genético. **Pesquisa Florestal Brasileira**, v. 56, p. 64-77, 2008

RESENDE, M.D.V. de et al. Genome-Wide Association Studies (GWAS). In: BOREM, A.; FRITSCHÉ-NETO, R. (ed.). **Biotechnology and Plant Breeding: Applications and Approaches for Developing Improved Cultivars**. [s.l.]: Academic Press, 2014a. Cap. 4. p. 83-104

RESENDE, M.D.V. de et al. Genome-Wide Selection (GWS). In: BOREM, A.; FRITSCHÉ-NETO, R. (ed.). **Biotechnology and Plant Breeding: Applications and Approaches for Developing Improved Cultivars**. [s.l.]: Academic Press, 2014b. Cap. 5. p. 105-133

RIBEIRO, E.; GONZÁLEZ-GARCÍA, E. Indigenous sheep breeds in Brazil: potential role for contributing to the sustainability of production systems. **Tropical Animal Health and Production**, v. 48, n. 7, p. 1305-1313, 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s11250-016-1109-3>

ROMAN, R.; WILCOX, C.; MARTIN, F. Estimates of repeatability and heritability of productive and reproductive traits in a herd of Jersey cattle. **Genetics and Molecular Biology**, v. 23, n. 1, p. 113-119, 2000. <http://dx.doi.org/10.1590/s1415-47572000000100021>

ROSHANFEKR, H. et al. Genetic parameters and genetic gains for reproductive traits of Arabi sheep. **Biotechnology in Animal Husbandry**, v. 31, n. 1, p. 23-36, 2015. <http://dx.doi.org/10.2298/bah1501023r>

RUANE, J.; SONNINO, A. Marker-assisted selection as a tool for genetic improvement of crops, livestock, forestry and fish in developing countries: an overview of the issues. In: GUIMARÃES, E.; RUANE, J.; SCHERF, B.; SONNINO, A.; DARGIE, J. (ed.). **Marker-assisted Selection: Current Status and Future Perspectives in Crops, Livestock, Forestry and Fish**. Rome: FAO, 2007. p. 3-13

SAFARI, E.; FOGARTY, N.; GILMOUR, A. A review of genetic parameter estimates for wool, growth, meat and reproduction traits in sheep. **Livestock Production Science**, v. 92, n. 3, p. 271-289, 2005. <http://dx.doi.org/10.1016/j.livprodsci.2004.09.003>

SAGHI, D.; SHAHDADI, A. Estimates of genetic and phenotypic parameters for reproductive traits in Iranian native Kordi sheep. **Acta Scientiarum. Animal Sciences**, v. 39, n. 3, p. 323-328, 2017. <http://dx.doi.org/10.4025/actascianimsci.v39i3.35378>

SANTOLARIA, P.; PALACIN, I.; YANIZ, J. Management factors affecting fertility in sheep. **Artificial Insemination in Farm Animals**, p. 167-190, 2011. <http://dx.doi.org/10.5772/18013>

SANTOS, L.L. dos; BORGES, G. Fatores que influenciam no consumo de carne ovina. **Consumer Behaviour Review**, v. 1, n. 3, p. 42-56, 2019

SCARAMUZZI, R. J. et al. Control of fertility and fecundity of sheep by means of hormonal manipulation. **Australian Journal of Biological Sciences**, v. 41, n. 1, p. 37-45, 1988. <http://dx.doi.org/10.1071/bi9880037>

SCHAEFFER, L. Cumulative permanent environmental effects for repeated records animal models. **Journal Of Animal Breeding and Genetics**, v. 128, n. 2, p. 95-99, 2011. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0388.2010.00894.x>

SCHMID, Markus; BENNEWITZ, Jörn. Invited review: genome-wide association analysis for quantitative traits in livestock – a selective review of statistical models and experimental designs. **Archives Animal Breeding**, v. 60, n. 3, p. 335-346, 2017. <http://dx.doi.org/10.5194/aab-60-335-2017>

SENA, L. et al. Genetic evaluation of tropical climate-adapted sheep for carcass traits including genomic information. **Small Ruminant Research**, v. 188, p. 1-5, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2020.106120>

SHARMA, A. et al. Stories and challenges of genome wide association studies in livestock – a review. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v. 28, n. 10, p. 1371-1379, 2015. <http://dx.doi.org/10.5713/ajas.14.0715>

SHORTEN, P. et al. Effect of age, weight, and sire on embryo and fetal survival in sheep. **Journal of Animal Science**, v. 91, n. 10, p. 4641-4653, 2013. <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2013-6415>

SILVA, B. et al. A new polymorphism in the growth and differentiation factor 9 (GDF9) gene is associated with increased ovulation rate and prolificacy in homozygous sheep. **Animal Genetics**, v. 42, n. 1, p. 89-92, 2011. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2052.2010.02078.x>

SNOWDER, G.; FOGARTY, N. Composite trait selection to improve reproduction and ewe productivity: a review. **Animal Production Science**, v. 49, n. 1, p. 9-16, 2009. <http://dx.doi.org/10.1071/ea08184>

SONG, H. et al. Using different single-step strategies to improve the efficiency of genomic prediction on body measurement traits in pig. **Frontiers in Genetics**, v. 9, p. 1-10, 2019. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2018.00730>

SOUSA, W.; LÔBO R.; MORAIS O. Ovinos Santa Inês: estado de arte e perspectivas. In: Simpósio Internacional sobre Caprinos e Ovinos de corte, 2., 2003, João Pessoa. **Anais [...]**. João Pessoa: Embrapa Caprinos e Ovinos, 2003. p. 501-522

SOUSA, W. et al. Programa de melhoramento genético para ovinos deslanados e caprinos de corte do Brasil: uma proposta. **Revista Tecnologia & Ciência Agropecuária**, v. 3, n. 2, p. 41-46, 2008

SOUZA, C. et al. Mutation in the protease cleavage site of GDF9 increases ovulation rate and litter size in heterozygous ewes and causes infertility in homozygous ewes. **Animal Genetics**, v. 45, n. 5, p. 732-739, 2014. <http://dx.doi.org/10.1111/age.12190>

TANG, J. et al. Expression analysis of the prolific candidate genes, BMP1B, BMP15, and GDF9 in small tail Han ewes with three fecundity (FecB Gene) genotypes. **Animals**, v. 8, n. 10, p. 1-14, 2018. <http://dx.doi.org/10.3390/ani8100166>

TSURUTA, S. Genetic selection on animals using pedigree, phenotypic, and genomic information. **Bulletin of Japan Fisheries Research and Education Agency**, Japan, n. 45, p. 41-46, 2017

VALLEJOS-VIDAL, E. et al. Single-Nucleotide Polymorphisms (SNP) mining and their effect on the tridimensional protein structure prediction in a set of immunity-related expressed sequence tags (EST) in Atlantic Salmon (*Salmo salar*). **Frontiers in Genetics**, v. 10, p. 1-18, 2020. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2019.01406>

VANIMISETTI, H.; NOTTER, D.; KUEHN, L. Genetic (co)variance components for ewe productivity traits in Katahdin sheep. **Journal of Animal Science**, v. 85, n. 1, p. 60-68, 2007. <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2006-248>

VIANA, J.; MORAES, M.R.E. de; DORNELES, J. Dinâmica das importações de carne ovina no Brasil: análise dos componentes temporais. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 36, n. 31, p. 2223, 2015. <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2015v36n3supl1p2223>

VIGNAL, A. et al. A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. **Genetics Selection Evolution**, v. 34, n. 3, p. 275-305, 2002. <http://dx.doi.org/10.1186/1297-9686-34-3-275>

WANG, H. et al. Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. **Genetics Research**, v. 94, n. 2, p. 73-83, 2012. <http://dx.doi.org/10.1017/s0016672312000274>

WANG, H. et al. Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes in a single-step (ssGWAS) for 6-week body weight in broiler chickens. **Frontiers in Genetics**, v. 5, p. 1-10, 2014. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2014.00134>

WEBB, R. et al. Follicle development and selection: past, present and future. **Animal Reproduction**, v. 13, n. 3, p. 234-249, 2016. <http://dx.doi.org/10.21451/1984-3143-ar883>

WOLF, B. et al. Estimates of the genetic parameters and repeatability of behavioural traits of sheep in an arena test. **Applied Animal Behaviour Science**, v. 112, n. 1-2, p. 68-80, 2008. <http://dx.doi.org/10.1016/j.applanim.2007.07.011>

XU, S. et al. Genome-wide association analyses highlight the potential for different genetic mechanisms for litter size among sheep breeds. **Frontiers in Genetics**, v. 9, p. 1-14, 2018. <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2018.00118>

XU, Y. et al. Enhancing genetic gain in the era of molecular breeding. **Journal of Experimental Botany**, v. 68, n. 11, p. 2641-2666, 2017. <http://dx.doi.org/10.1093/jxb/erx135>

XU, Y. et al. Enhancing genetic gain through genomic selection: from livestock to plants. **Plant Communications**, v. 1, n. 1, p. 1-54, 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.xplc.2019.100005>

YAVARIFARD, R.; HOSSEIN-ZADEH, N.; SHADPARVAR, A. Estimation of genetic parameters for reproductive traits in Mehraban sheep. **Czech Journal of Animal Science**, v. 60, n. 6, p. 281-288, 2015. <http://dx.doi.org/10.17221/8242-cjas>

YOSHINO, O. et al. The function of bone morphogenetic proteins in the human ovary. **Reproductive Medicine and Biology**, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2011. <http://dx.doi.org/10.1007/s12522-010-0072-3>

ZHANG, L. et al. Genome-wide association studies for growth and meat production traits in sheep. **Plos One**, v. 8, n. 6, p. 1-12, 2013. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066569>

CAPÍTULO I

**Estudo de associação genômica ampla aplicado à prolificidade em ovinos da raça Santa
Inês (*Ovis aries*)**

1 **Estudo de associação genômica ampla aplicado à prolificidade em ovinos da raça Santa**

2 **Inês (*Ovis aries*)**

3 **Luis Andrés Salazar Caraballo^{a,*}, Luciano Silva Sena^b, Artur Oliveira Rocha^c, Sandra**

4 **Isabel Castañeda Caguana^d, Antônio de Sousa Júnior^e, José Lindenberg Rocha**

5 **Sarmento^f**

6 ^{a,*}Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Centro de Ciências Agrárias (CCA),
7 Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, CEP
8 64049-550, Teresina, Piauí (PI), Brasil. E-mail: luisandressalazarc@gmail.com

9 ^bCentro de Ciências Agrárias (CCA), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus
10 Universitário Ministro Petrônio Portella, CEP 64049-550, Teresina, Piauí (PI), Brasil. E-mail:
11 lucianosbj@hotmail.com

12 ^cGraduação em Medicina Veterinária, Centro de Ciências Agrárias (CCA), Universidade
13 Federal do Piauí (UFPI), Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, CEP 64049-550,
14 Teresina, Piauí (PI), Brasil. E-mail: arturrocha220@gmail.com

15 ^dPrograma de Pós-Graduação em Ciência Animal, Centro de Ciências Agrárias (CCA),
16 Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, CEP
17 64049-550, Teresina, Piauí (PI), Brasil. E-mail: isabel196@hotmail.es

18 ^eColégio Técnico de Teresina (CTT), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus
19 Universitário Ministro Petrônio Portella, CEP 64049-550, Teresina, Piauí (PI), Brasil. E-mail:
20 sousajunior@ufpi.edu.br

21 ^fDepartamento de Zootecnia (DZO), Centro de Ciências Agrárias (CCA), Universidade Federal
22 do Piauí (UFPI), Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, CEP 64049-550, Teresina,
23 Piauí (PI), Brasil. Pesquisador do CNPq. E-mail: sarmento@ufpi.edu.br

24 *Autor correspondente

25 **Destaques**

- 26 • Várias regiões genômicas identificadas podem influir a fisiologia da prolificidade
- 27 • OAR-6 e OAR-24 apresentaram regiões sem genes descritos que explicaram parte da σ_a^2
- 28 • Achadas regiões genômicas que contêm genes sem funções descritas para prolificidade

29 **RESUMO**

30 Objetivou-se identificar regiões genômicas associadas à prolificidade em ovinos da raça Santa
31 Inês, criados sob condições de clima tropical. A prolificidade da fêmea foi definida como
32 simples quando nasceu apenas um animal por parto e múltipla, quando nasceu mais de um
33 animal por parto. Após o controle de dados fenotípicos, foram utilizados 1584 registros de
34 partos, ocorridos entre os anos 2000 e 2018, correspondentes a um total de 715 fêmeas. Destas
35 fêmeas, 127 foram genotipadas com o painel OvineSNP50 BeadChip (Illumina Inc.). Após o
36 controle de qualidade dos dados genômicos, foram utilizadas informações de 46,714 SNPs e
37 388 amostras (entre machos e fêmeas) para as análises subsequentes. A metodologia de
38 associação genômica ampla em passo único (ssGWAS) foi utilizada para estimar os efeitos dos
39 marcadores genéticos e identificar regiões genômicas associadas à prolificidade. Foram
40 identificadas 21 janelas de 10 SNPs adjacentes que explicaram, pelo menos, 0.5% da variância
41 genética aditiva para a característica em estudo. Nessas regiões, foram encontrados genes
42 associados a distintas funções reprodutivas da fêmea: *CACNA1E*, *NTRK1*, *PLCH1*, *SMAD3*,
43 *CENPF*, *TOPBP1*, *IL33*, *DRD2*, *MIDI1*, *HCCS* e *ARHGAP6*. Algumas regiões associadas à
44 prolificidade não apresentaram genes descritos e outras abrigam genes candidatos com funções
45 ainda desconhecidas. Estes resultados podem auxiliar na identificação de genes relacionados à
46 prolificidade em distintos estudos reprodutivos genômicos relacionados com essa característica,
47 assim como para a seleção de fêmeas mais prolíficas.

48 **Palavras-chave:** Genes; ovinos deslanados; parto múltiplo; SNP; ssGWAS

49 **Genome-wide association study applied to prolificacy in Santa Ines sheep breed**

50 **ABSTRACT**

51 This study aimed to identify genomic regions associated with prolificacy in Santa Ines sheep
52 breed raised in tropical conditions. The prolificacy of the dam was defined as single, when only
53 one lamb was born per ewe per lambing and multiple, when more than one animal was born per
54 ewe per lambing. After quality control of phenotypic data, 1584 lambing records of 715
55 females, occurred between the years 2000 and 2018, were used. Of these ewes, a total of 127
56 were genotyped with the OvineSNP50 BeadChip panel (Illumina Inc.). After quality control of
57 genomic data, information of 46,714 SNPs and 388 samples (between males and females) was
58 used for the subsequent analyses. The methodology single-step GWAS (ssGWAS) was used to
59 estimate the effects of genetic markers and their association with the prolificacy. A total of 21
60 windows of 10 adjacent SNPs that explained at least 0.5% of the additive genetic variance for
61 prolificacy were identified. In such regions, genes associated with different reproductive
62 functions in the female were found: *CACNAE1*, *NTRK1*, *PLCH1*, *SMAD3*, *CENPF*, *TOPBP1*,
63 *IL33*, *DRD2*, *MIDI1*, *HCCS* and *ARHGAP6*. Some candidate regions related to prolificacy
64 harbor genes that were not previously described and genes without known functions. These
65 results can help to identify genes related to prolificacy and could be used in distinct genomic
66 reproductive studies related to prolificacy, as well as in the selection of the most prolific ewes.

67 **Keywords:** Genes, hair sheep, multiple lambing, SNPs, ssGWAS

68 **1. Introdução**

69 Com a evolução da genética molecular (Kadarmideen, 2014), houve um avanço no
70 conhecimento da biologia dos organismos. Isso permitiu o desenvolvimento de metodologias
71 que utilizam a informação de marcadores moleculares associados com a habilidade produtiva e

72 reprodutiva dos animais e, como consequência, foram: (1) melhoradas as respostas à seleção
73 para algumas características reprodutivas e (b) parcialmente dilucidada a bagagem genética de
74 algumas características complexas que usualmente possuem baixa herdabilidade (Safari et al.,
75 2005), são controladas por *loci* de características quantitativas (QTLs) com pequenos efeitos e,
76 portanto, selecionar por essas características complexas (como as características reprodutivas)
77 é uma meta difícil de realizar (Noguera et al., 2009; Kemper and Goddard, 2012; Wu et al.,
78 2018). Além disso, a identificação de fêmeas com o melhor desempenho reprodutivo e
79 prolificidade é um processo vital para a melhora genética e o sucesso econômico dentro de uma
80 fazenda dedicada, especialmente, à cria ovina (Morais and Madalena, 2006; Lôbo et al., 2011;
81 Gholizadeh et al., 2014; Abdoli et al., 2016, 2019a).

82 As características reprodutivas variam entre as raças ovina e, também, entre ovelhas
83 dentro do mesmo rebanho (Gholizadeh et al., 2014; Latifi et al., 2020). Neste cenário, a seleção
84 fenotípica y genotípica podem ser usadas para identificar de forma acurada (Mehrban et al.,
85 2019) fêmeas com a mais alta possibilidade de taxa de reprodução, fertilidade ou prolificidade
86 (Cockrum et al., 2018) e, por outro lado, a identificação de mutações causais ou marcadores
87 associados com características reprodutivas, podem assistir a realizar uma melhora genética
88 bem sucedida para o tamanho da ninhada ao nascimento Gholizadeh et al., 2014; Amorim et
89 al., 2018); o estudo dos QTLs tem sido importantes na identificação de *loci* no genoma ovino,
90 relacionados com distintas características, incluindo aquelas relacionadas com a reprodução
91 (Amorim et al., 2018, Abdoli et al., 2019b, Hernández-Montiel et al., 2020).

92 É sabido que a identificação de mutações causais ou QTLs tem sido desafiante em
93 animais domésticos (Zhang et al., 2012; Sharmaa et al., 2015; Mrode et al., 2018). Para
94 contornar esta situação, os estudos de associação genômica ampla (GWAS) foram concebidos
95 como uma poderosa ferramenta para a identificação de genes relacionados com vários fenótipos
96 e para ajudar a dilucidar os mecanismos de características complexas (Sharmaa et al., 2015).

107 Para lograr isso, são requeridos densos painéis ou chips de genotipagem para fazer associação
108 dos *loci* a um fenótipo (Peters et al., 2012; de Resende et al., 2014). Os resultados derivados
109 dos GWAS podem prover informação da arquitetura genética das características quantitativas,
110 como por exemplo, pode ser de interesse quantos genes controlam a variância genética y quão
111 importante são os efeitos genéticos não aditivos (Schmid and Bennewitz, 2017).

112 Uma das metodologias mais aplicadas por sua facilidade e poder de detecção de QTLs,
113 utilizando os fenótipos, pedigree e genótipos de animais (Wang et al., 2012), é denominada de
114 *single-step Genome-wide Association Studies* (ssGWAS) (Wang, H. et al., 2014). Com esta
115 abordagem a GWAS é realizada convertendo os valores genômicos estimados (GEBVs),
116 obtidos pelo método do melhor preditor linear genômico não viesado em passo único
117 (ssGBLUP), em efeitos e pesos dos marcadores, os quais são usados em uma aproximação
118 iterativa para atualizar as soluções. A vantagem teórica deste método é que se utiliza toda a
119 informação fenotípica e de pedigree de animais genotipados e não genotipados para estimar os
120 efeitos dos marcadores (Wang et al., 2012).

121 Alguns estudos de associação genômica ampla com utilização do método ssGBLUP
122 foram realizados em ovinos (*Ovis aries*) para a identificação de regiões genômicas associadas
123 a características reprodutivas, por exemplo para prolificidade na raça ovina Santa Inês (Amorim
124 et al., 2018). Em pesquisas feitas por Xu et al. (2018) e Abdoli et al. (2019b), em outras raças
125 ovinas, foram aplicadas a metodologia ssGWAS para a procura de genes relacionados com o
126 tamanho da ninhada ao nascimento ou associados com características compostas de
127 prolificidade. No entanto, as características reprodutivas são complexas e, devido a isso, a
128 estrutura genética da prolificidade em ovelhas é ainda minimamente entendida. Além disso,
129 como afirmado por Gholizadeh et al. (2014), alguns *loci* detectados podem ser específicos de
130 cada população estudada e, então, novos genes candidatos ou QTLs poderiam ser encontrados.
131 Por conseguinte, análises exaustivas do genoma para identificar possíveis genes candidatos

122 devem ser feitas. Neste sentido, os GWAS aplicados a estudos de prolificidade em ovelhas são
123 ainda necessários. Portanto, neste estudo, foi realizado um estudo de associação genômica
124 ampla para identificar regiões associadas a prolificidade em ovinos Santa Inês.

125 **2. Material e métodos**

126 Os dados utilizados no estudo pertencem ao projeto Estudo Genômico Aplicado ao
127 Melhoramento Genético de Ovinos Santa Inês para Características de Carcaça (nº 340/17) e
128 aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais, da Universidade Federal do Piauí
129 (CEUA/UFPI), que integra o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Ciência Animal
130 (INCT-CA) do CNPq, coordenado pela Universidade Federal de Viçosa.

131 ***2.1 Dados fenotípicos e manejo dos animais***

132 As informações fenotípicas utilizadas no presente estudo são oriundas de fêmeas ovinas
133 da raça Santa Inês criadas em fazendas localizadas nos estados do Maranhão e Piauí (Brasil),
134 cujos registros pertenciam à Associação Brasileira de Criadores de Ovinos (ARCO,
135 <http://www.arcoovinos.com.br/index.php>), ou à Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
136 (EMBRAPA) Meio-Norte. As informações fenotípicas de prolificidade foram obtidas das mães
137 de animais que já tinham informação fenotípica de características de carcaça e das mães destas
138 fêmeas, ou seja, avós dos animais mencionados anteriormente.

139 A característica prolificidade foi definida como o tipo de parto que uma fêmea teve em
140 uma determinada data. Partos em que nasceu apenas um animal foram considerados como
141 simples e aqueles em que nasceram dois ou mais cordeiros foram considerados como múltiplos.
142 Inicialmente, havia 1791 registros de prolificidade ocorridos entre os anos de 1997 e 2018,
143 referentes a 790 fêmeas. O número de animais na genealogia foi igual a 1696.

144 Os animais utilizados no estudo eram criados em sistema semi-intensivo, em que
145 recebiam suplemento nutricional em época de escassez de pastagem. Este sistema apresentou
146 pequenas diferenças entre as fazendas ao longo dos anos avaliados.

147 **2.2 Dados genômicos**

148 As amostras de sangue utilizadas para extração de DNA foram obtidas de 389 animais
149 selecionados aleatoriamente, dentro de uma população de ovelhas da raça Santa Inês. A sangue
150 foi coletada diretamente na veia jugular dos animais, após a realização da higienização da região
151 anatômica, com auxílio de agulha acoplada diretamente em tubos a vácuo contendo
152 anticoagulante EDTA. A extração de DNA foi realizada com uso do Kit DNeasy *Blood &*
153 *Tissue* da QIAGEN (protocolo estabelecido pelo fabricante). A qualidade do DNA foi
154 verificada em gel de agarose a 1%, em tampão SB 1x, por 60 minutos a 60V. Os géis foram
155 digitalizados e visualizados em fotodocumentador L-PIX (Loccus Biotecnologia, Cotia, SP,
156 Brazil).

157 A quantificação do DNA foi realizada por meio de Fluorespectofotômetro NanoDrop
158 3300, com o kit Intercalante AccuBlue® Broad Range dsDNA (Biotium Inc., Fremont, CA,
159 EUA). O DNA obtido após extração foi estocado em freezer a -20°C no Laboratório de Genética
160 Animal do Departamento de Zootecnia da UFPI, até o envio para a genotipagem.

161 As amostras de DNA foram genotipadas com o painel Ovine SNP50 BeadChip
162 (Illumina Inc., San Diego, CA, EUA), que contém 54,241 polimorfismos de nucleotídeo único
163 (SNPs) uniformemente espaçados nos cromossomos do genoma ovino. Neste estudo, as
164 coordenadas cromossômicas para cada SNP foram utilizadas de acordo com o *assembly* do
165 genoma ovino Oar_v4.0.

166

167

168 **2.3 Edição e controle de qualidade dos dados fenotípicos e genômicos**

169 Em análise preliminar para edição e consistência dos dados fenotípicos, apenas dados
170 fenotípicos de animais (fêmeas) com informação de prolificidade, ano de nascimento (fêmeas
171 que foram mães), fazenda e idade ao parto foram mantidas para as análises subsequentes. Os
172 animais foram designados em grupos de contemporâneos constituídos pelos efeitos de ano de
173 parição (1997 a 2018), estação de parto (chuvosa: janeiro a maio; e seca: junho a dezembro) e
174 fazenda (1 a 20). A idade da fêmea ao parto (anos) foi utilizada como co-variável (efeito linear
175 e quadrático). Após a edição e consistência dos dados fenotípicos, apenas observações de
176 grupos contemporâneos com no mínimo três animais foram mantidos. No total, 1584 registros
177 de prolificidade (entre os anos 2000 e 2018, em 18 fazendas diferentes), referentes a 715
178 fêmeas, foram utilizados para as análises estatísticas.

179 Durante os ajustes na consistência dos dados, verificou-se que as fêmeas apresentaram
180 partos em que nasceram 1 (64.02%), 2 (33.46%), 3 (2.08%), 4 (0.32%) e 5 (0.13%) cordeiros.
181 Para adequar a distribuição dos dados, os valores 2, 3, 4 e 5 foram considerados como
182 pertencentes a uma única categoria, chamada de partos múltiplos, codificada pelo número 2.
183 Assim, o registro de parto de uma fêmea no qual um animal nasceu, foi considerado como
184 simples e codificado como 1 (64.02%) e aqueles no qual dois ou mais animais nasceram, foram
185 considerados como múltiplos e codificados como 2 (35.98%).

186 O controle de qualidade de dados genômicos foi realizado sem a remoção dos
187 cromossomos sexuais, com uso do software PREGSF90 (MISZTAL et al., 2018). SNPs
188 localizados em posições genômicas desconhecidas (n = 682) e em DNA mitocondrial (n = 3),
189 foram removidos. Marcadores com *Minor Allele Frequency* (MAF) menor que 0.01 (n = 2393),
190 *Call Rate* menor que 0.95 (n = 4441) e desvio extremo do equilíbrio de Hardy-Weinberg
191 ($P < 10^{-6}$, n = 8) também foram removidos. Além disso, uma amostra com *Call Rate* menor que
192 0.90 foi eliminada. Após o controle de qualidade, restaram 388 amostras referentes aos dados

193 genômicos e 46,714 SNPs. Embora apenas parte destas amostras seja referente às fêmeas com
 194 informação de prolificidade (127), os dados de SNPs de todos os animais genotipados foram
 195 utilizados para estimação de componentes de variância e valores genéticos genômicos.

196 **2.4 Análises genético-quantitativas**

197 Os componentes de variância foram estimados por meio de inferência Bayesiana em
 198 análise unicaracterística com uso de um modelo limiar de repetibilidade. O programa
 199 THRGIBBS1F90 (Misztal et al., 2018) foi utilizado para estas análises. As estimativas da
 200 distribuição *a posteriori* dos componentes de variância foram obtidas com uso do programa
 201 POSTGIBBSF90 (Misztal et al., 2018). As análises consistiram de uma cadeia de 500,000
 202 ciclos, com descarte inicial de 100,000 ciclos (*burn-in*) e intervalo de amostragem a cada 100
 203 ciclos (*thinning interval*), totalizando 4000 amostras, a partir das quais foram calculados os
 204 componentes de variância, parâmetros genéticos e desvios padrão *a posteriori*. As estimativas
 205 de componentes de variância obtidas foram utilizadas para a predição dos valores genéticos
 206 genômicos (GEBVs), com uso do programa BLUPF90 (Misztal et al., 2018).

207 O modelo limiar de repetibilidade utilizado pode ser representado matricialmente como:

$$208 \quad \mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\boldsymbol{\alpha} + \mathbf{W}pe + \mathbf{e}$$

209 em que: \mathbf{y} é o vetor de observações para a característica; $\boldsymbol{\beta}$ é o vetor de efeitos fixos (grupo
 210 contemporâneo e idade da fêmea ao parto como co-variável); $\boldsymbol{\alpha}$ é o vetor de efeitos genéticos
 211 aditivos diretos, com $\boldsymbol{\alpha} \sim N(0, \mathbf{H}\sigma_a^2)$, em que \mathbf{H} é a matriz de parentesco que combina a
 212 informações de pedigree e genômicas e σ_a^2 é a variância genética aditiva; pe é o efeito de
 213 ambiente permanente sobre a fêmea, de modo que $pe \sim N(0, \mathbf{I}\sigma_{pe}^2)$, onde \mathbf{I} é uma matriz
 214 identidade e σ_{pe}^2 representa a variância do efeito de ambiente permanente; \mathbf{X} é a matriz de
 215 incidência dos efeitos fixos; \mathbf{Z} é a matriz de incidência dos efeitos genéticos aditivos; \mathbf{W} é a

216 matriz de incidência dos efeitos de ambiente permanente; e \mathbf{e} é o vetor de efeitos residuais, de
 217 modo que $e \sim N(0, I\sigma_e^2)$.

218 A inversa da matriz \mathbf{H} foi calculada de acordo com Aguilar et al. (2010), como:

$$219 \quad \mathbf{H}^{-1} = \mathbf{A}^{-1} + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{G}^{-1} - \mathbf{A}_{22}^{-1} \end{bmatrix}$$

220 em que: \mathbf{A}^{-1} é a inversa da matriz de parentesco baseada na informação de pedigree; \mathbf{G}^{-1} é a
 221 inversa da matriz de parentesco genômico; e \mathbf{A}_{22}^{-1} é a inversa da matriz de parentesco baseada
 222 no pedigree para animais genotipados. A matriz \mathbf{G} foi criada de acordo com VanRaden (2008),
 223 como segue:

$$224 \quad \mathbf{G} = \frac{\mathbf{ZDZ}'}{2 \sum_{i=1}^m p_i(1 - p_i)}$$

225 em que: \mathbf{Z} é uma matriz que relaciona os genótipos de cada *locus*; \mathbf{D} é uma matriz diagonal de
 226 pesos para variâncias de SNPs; e p_i é a frequência do alelo menos frequente (*minor allele*
 227 *frequency*) do SNP i .

228 **2.5 Análise de associação genômica ampla**

229 Esta análise foi realizada com utilização da metodologia *single-step* GWAS (ssGWAS),
 230 proposta por Wang et al. (2012). Após a predição dos GEBVs dos animais, estes valores foram
 231 utilizados para calcular os efeitos dos SNPs. Os efeitos de animal foram decompostos em
 232 genotipado (\mathbf{a}_g) e não genotipado (\mathbf{a}_n), em que o efeito de animal genotipado é considerado
 233 em função do efeito do marcador como:

234

$$235 \quad \mathbf{a}_g = \mathbf{Z}_u$$

236 em que: \mathbf{Z} é uma matriz que relaciona os genótipos de cada *locus*; e \mathbf{u} é um vetor de efeitos de
 237 SNPs.

238 A variância do efeito do animal foi assumida como:

$$239 \quad \mathit{var}(\mathbf{a}_g) = \mathit{var}(\mathbf{Zu}) = \mathbf{ZDZ}'\sigma_u^2 = \mathbf{G}^*\sigma_a^2$$

240 em que: \mathbf{D} é uma matriz diagonal de pesos para variâncias de marcadores ($\mathbf{D} = \mathbf{I}$ para GBLUP);

241 σ_u^2 é a variância genética aditiva capturada por cada SNP quando não são utilizados pesos; e

242 \mathbf{G}^* é a matriz de parentesco genômico ponderada.

243 A razão de covariância dos efeitos genéticos (\mathbf{a}_g) e de SNPs (\mathbf{u}) é dada por:

$$244 \quad \mathit{var} \begin{bmatrix} \mathbf{a}_g \\ \mathbf{u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{ZDZ}' & \mathbf{ZD}' \\ \mathbf{DZ}' & \mathbf{D} \end{bmatrix} \sigma_u^2$$

245 e posteriormente por:

$$246 \quad \mathbf{G}^* = \frac{\mathit{var}(\mathbf{a}_g)}{\sigma_a^2} = \frac{\mathit{var}(\mathbf{Zu})}{\sigma_a^2} = \mathbf{ZDZ}' \frac{\sigma_u^2}{\sigma_a^2} = \mathbf{ZDZ}' \lambda$$

247 em que, de acordo com VanRaden et al. (2008), λ é definida como uma constante de

248 normalização, como descrito abaixo:

$$249 \quad \lambda = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_a^2} = \frac{\mathbf{1}}{\sum_{i=1}^M 2\mathbf{p}_i(1 - \mathbf{p}_i)}$$

250 em que: \mathbf{M} é o número de SNPs; e \mathbf{p}_i é a frequência alélica do segundo alelo do i -ésimo SNP.

251 Portanto, como mostrado por Wang et al. (2012), a equação para prever os efeitos de

252 SNPs que usa a matriz de parentesco genômica ponderada (\mathbf{G}^*) é dada por:

$$253 \quad \hat{\mathbf{u}} = \lambda \mathbf{DZ}' \mathbf{G}^{*-1} \hat{\mathbf{a}}_g = \mathbf{DZ}' [\mathbf{ZDZ}']^{-1} \hat{\mathbf{a}}_g$$

254 As estimativas de efeitos dos SNPs podem ser usadas para estimar a variância do efeito
 255 individual de cada SNP e aplicar um peso diferente para cada marcador (Zhang et al., 2010),
 256 como descrito a seguir:

$$257 \quad \hat{\sigma}_{u,i}^2 = \hat{u}_i^2 2p_i(1 - p_i)$$

258 O seguinte processo iterativo foi realizado, considerando D para estimar os efeitos de
 259 SNPs a partir do método ssGBLUP, de acordo com Wang et al. (2012), como segue:

- 260 1. $D = I$;
- 261 2. Calcular a matriz $G = ZDZ'\lambda$
- 262 3. Calcular os GEBVs para todos os animais que estão no arquivo de pedigree, pelo
 263 método ssGBLUP;
- 264 4. Calcular os efeitos dos SNPs: $\hat{u} = \lambda DZ' G^{*-1} \hat{a}_g$;
- 265 5. Calcular a variância de cada SNP (i): $d_i = \hat{u}_i^2 2p_i(1 - p_i)$;
- 266 6. Normalizar os valores de SNPs para a variância genética aditiva permanecer constante;
- 267 7. Sair e voltar ao passo 2 ou 3

268 Os efeitos de marcadores no presente estudo foram obtidos por três iterações, dos passos
 269 2 a 7. A porcentagem de variância genética explicada por cada região genômica (janelas móveis
 270 de 10 SNPs adjacentes) foi calculada de acordo com a equação sugerida por Wang, H. et al.
 271 (2014):

$$272 \quad \frac{\text{var}(a_i)}{\sigma_a^2} \times 100\% = \frac{\text{var}(\sum_{j=1}^{10} Z_j \hat{u}_j)}{\sigma_a^2} \times 100\%$$

273 em que: \mathbf{a}_i é o valor genético da região i (10 SNPs adjacentes); σ_a^2 é a variância genética total;
274 \mathbf{Z}_j é um vetor de conteúdo gênico do SNP j para todos os indivíduos; e $\hat{\mathbf{u}}_j$ é o efeito do SNP j
275 dentro da região i .

276 As análises de GWAS foram executadas com uso dos programas BLUPF90 e
277 POSTGSF90, pertencentes à família BLUPF90 (Misztal et al., 2018). Após o processo iterativo
278 com execução do POSTGSF90, foram gerados gráficos Manhattan plot em que são
279 representados os cromossomos autossômicos e sexuais da espécie *Ovis aries* assim como a
280 proporção de variância explicada pelas janelas de SNPs utilizadas.

281 As regiões cromossômicas localizadas dentro das janelas móveis de 10 SNPs adjacentes,
282 que explicaram no mínimo 0.5% da variância genética aditiva, foram exploradas à procura de
283 possíveis genes candidatos ou QTLs para prolificidade. Para identificação de genes presentes
284 nas regiões de interesse nos cromossomos do genoma ovino, foram empregadas as ferramentas
285 *Genome Data Viewer*, do NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/?org=ovis-aries>),
286 e *Biomart*, do Ensembl (<https://www.ensembl.org/biomart/martview/>). A plataforma
287 SheepQTLdb (<https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/OA/index>) foi utilizada para a
288 procura por QTLs já relatados na literatura, relacionados à característica em estudo ou a
289 fenótipos semelhantes dentro da mesma classe hierárquica disponível na plataforma, em
290 cromossomos em que foram encontradas regiões candidatas no presente trabalho.

291 **3. Resultados**

292 **3.1 Estatísticas descritivas e estimativas de parâmetros genéticos**

293 A prolificidade média no estudo foi de 1.39 ± 0.56 cordeiros/fêmea/parto, com um
294 coeficiente de variação (CV) de 40.29%, herdabilidade (h^2) de 0.06 e repetibilidade (r) de 0.14.
295 Para fins de comparação, as estimativas de h^2 e r foram classificadas como de baixa magnitude
296 quando os valores foram menores do que 0.20 (Ceyhan et al., 2009; Torres et al., 2020). Os

297 componentes de variância estimados, para prolificidade, foram: σ_a^2 (variância genética
 298 aditiva) = 0.075; σ_{pe}^2 (variância do efeito de ambiente permanente) = 0.098; σ_e^2 (variância
 299 residual) = 1.077; σ_p^2 (variância fenotípica) = 1.250.

300 **3.2 Regiões genômicas associadas à prolificidade na raça Santa Inês**

301 A prolificidade apresentou natureza poligênica. Foram identificados 68 genes distintos
 302 em 21 regiões candidatas que explicaram pelo menos 0.5% da variância genética aditiva, para
 303 a característica prolificidade (Figura 1).

304 A região responsável pela maior quantidade da variância genética aditiva explicada
 305 (27.16%) foi identificada no cromossomo ovino (OAR) OAR-2:119,648,191-120,127,847 pb.
 306 As regiões OAR-6: 51,579,639-52,020,796 pb e OAR-24: 31,727,570-32,206,543 pb,
 307 explicaram 1.16% e 0.56% da variação genética aditiva, respectivamente, para prolificidade.
 308 No entanto, não houveram genes descritos em OAR-6: 51,579,639-52,020,796 pb e OAR-24:
 309 31,727,570-32,206,543 pb. As demais regiões consideradas com associação para a
 310 característica estudada explicaram, em conjunto, 47.85% da variância genética aditiva (Tabela
 311 1).

312 No total, 22 genes descritos foram encontrados nas 21 regiões candidatas identificadas.
 313 Esses genes podem explicar boa parte da variação da prolificidade. Deste conjunto, os genes
 314 com mais informação na literatura e com maior relevância, para o propósito desta pesquisa,
 315 foram localizados nos cromossomos: OAR-1 (*NTRK1*, *neurotrophic receptor tyrosine kinase*
 316 *1*; *PLCH1*, *phospholipase C eta 1*; *TOPBP1*, *DNA topoisomerase 2-binding protein 1*); OAR-
 317 *2* (*IL33*, *interleukin 33*); OAR-7 (*SMAD3*, *mothers against decapentaplegic homolog 3*); OAR-
 318 *12* (*CACNA1E*, *calcium voltage-gated channel subunit alpha 1 E*; *CENPF*, *centromere protein*
 319 *F*); OAR-15 (*DRD2*, *dopamine receptor D2* e OAR-X (*MID1*, *midline 1*; *HCCS*, *cytochrome*
 320 *c-type heme lyase*; *ARHGAP6*, *Rho GTPase activating protein 6*).

321 Alguns dos genes identificados nesta pesquisa, foram localizados em mais de um
322 cromossomo. As regiões OAR-1: 228,448,425-228,940,422 pb e OAR-2: 119,648,191-
323 120,127,847 pb, foram associadas ao gene *U6*. Igualmente, as regiões OAR-1: 253,573,816-
324 254,342,795 pb, OAR-13: 37,642,453-38,106,852 pb e OAR-22: 30,806,001-31,172,251 pb,
325 foram associadas com o gene *5S_rRNA*.

326 3.3 Busca por QTLs em regiões associadas à prolificidade na raça Santa Inês

327 Para todos os cromossomos em que foram identificadas regiões associadas com
328 prolificidade, foi realizada prospecção de QTLs na plataforma SheepQTLdb, nas categorias
329 “*Lambs born alive*” ([https://www.animalgenome.org/cgi-](https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/OA/traitmap?trait_ID=3037)
330 [bin/QTLdb/OA/traitmap?trait_ID=3037](https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/OA/traitmap?trait_ID=3037)), “*Ovulation rate*”
331 (https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/OA/traitmap?trait_ID=3035), “*Total lambs*
332 *born*” (https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/OA/traitmap?trait_ID=3036) e
333 “*Twinning*” (https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/OA/traitmap?trait_ID=3291). As
334 regiões genômicas que contêm possíveis QTLs candidatos para prolificidade, identificados
335 nesta pesquisa, não foram relatadas previamente na plataforma sheepQTLdb, o que confere
336 estas regiões como candidatas associadas à característica prolificidade na espécie *Ovis aries*.

337 4. Discussão

338 4.1 Estimativas de parâmetros genéticos

339 A prolificidade média ($1.39 \pm 0,56$ cordeiros/fêmea/parto) e o CV (40.29%), obtidos
340 neste estudo, concordam com os resultados obtidos por Balieiro et al. (2008), Aguirre et al.
341 (2017) e Amorim et al. (2018), na raça Santa Inês. A estimativa de herdabilidade para
342 prolificidade no presente estudo ($h^2 = 0.06$) foi menor, quando comparada aos valores obtidos
343 em estudos realizados no Brasil por Balieiro et al. (2008) ($h^2 = 0.16$), Aguirre et al. (2017)
344 ($h^2 = 0.12$) e Amorim et al. (2018) ($h^2 = 0.10$). No entanto, os resultados obtidos nesta pesquisa

345 estão dentro da amplitude de valores descritos nos trabalhos realizados por Boujenane et al.
346 (2013) e Amou Posht-e-Masari et al. (2013) com raças locais em outros países (amplitude $h^2 =$
347 0.02 a 0.09). Estas discrepâncias nos resultados obtidos se devem a propriedades específicas de
348 cada população analisada (manejo dos animais, número de registros, grupos de
349 contemporâneos, inclusão de informação genômica, etc.). Além disso, a aplicação de distintas
350 metodologias estatísticas pode gerar diferentes resultados, inclusive em uma mesma população
351 (Mohammadi et al., 2015; Baneh et al., 2020).

352 A estimativa de repetibilidade para prolificidade ($r = 0.14$), neste estudo, é semelhante
353 aos valores obtidos em estudos publicados por Ceyhan et al. (2009) ($r = 0.14$) e Rashidi et al.
354 (2011) ($r = 0.16$), em distintas raças ovinas. Porém, nesses estudos não foi incluída informação
355 genômica para estimação de componentes de variância e valores genéticos. De modo geral,
356 estudos com inclusão de informação genômica para estimação de componentes de variância e
357 parâmetros genéticos relacionados com características reprodutivas, ainda são escassos em
358 raças ovinas (Amorim et al., 2018).

359 ***4.2 Genes associados à prolificidade na raça Santa Inês***

360 Nos ovinos, a variação na prolificidade tem sido observada entre e dentro das raças
361 (Davis, 2005; Silva et al., 2011; El Fiky et al., 2017). Estudos têm indicado que a taxa de
362 ovulação e o número de animais nascidos por parto podem ser regulados por genes, com
363 pequeno efeito sobre a característica (Amorim et al., 2018; Xu et al., 2018) ou, alternativamente,
364 pela ação de genes com efeito maior (Hanrahan et al., 2004; El Fiky et al., 2017).

365 Dentre os fatores que podem influenciar a prolificidade e, portanto, o tamanho da
366 ninhada estão o desenvolvimento folicular (Plakkot et al., 2020), a taxa de ovulação (Souza et
367 al., 2014) e mortalidade embrionária (Elsen et al., 1994; Petrovic et al., 2007; Shorten et al.,
368 2013). Alguns mecanismos genéticos podem atuar influenciando no desenvolvimento folicular

369 (Tomic et al., 2002; Otsuka et al., 2011), na taxa de ovulação (He et al., 2017) e na manutenção
370 do embrião, desde a etapa de concepção até o nascimento (Granne et al., 2011). Os
371 polimorfismos associados a regiões genômicas identificadas na presente pesquisa podem ter
372 funções importantes, principalmente, na adequada manutenção do desenvolvimento folicular e
373 embrionário em ovelhas da raça Santa Inês.

374 O gene *CACNA1E* pode estar relacionado com a correta secreção das gonadotrofinas,
375 mediadas pelo GnRH (hormônio liberador das gonadotrofinas). O gene *CACNA1E* codifica
376 para o canal de cálcio (Ca^{2+}) tipo R, o qual é um tipo de canal de cálcio dependente de voltagem
377 (Lipscombe et al., 2013; Norberg et al., 2013) e desempenha um papel crítico na regulação da
378 liberação de GnRH (Watanabe et al., 2004). A liberação do GnRH, mediada pela
379 retroalimentação causada pelo E2 (estradiol), é um componente importante dentro do ciclo
380 reprodutivo da fêmea. A liberação de hormônios e a excitabilidade neuronal são dependentes
381 do Ca^{2+} , e os canais de cálcio dependentes de voltagem são a via principal para o influxo de
382 cálcio (Sun et al., 2010). O E2 modula a secreção de GnRH via *CACNA1E*, com auxílio de
383 distintos receptores e mecanismos (Sun et al., 2010). Otani et al. (2009), demonstraram que o
384 gene *CACNA1E* encontra-se dentro de um sistema regulatório do GnRH. Neste sistema, o E2
385 suprime a produção do GnRH inibindo a via de sinalização ERK1-ERK2 (*extracellular signal-*
386 *regulated kinase 1/2*), por meio dos ERs (receptores de estrogênio).

387 Dentro do mecanismo de retroalimentação entre o E2 e a produção de GnRH, os genes
388 *BMP2* e *BMP4* (*bone morphogenetic protein*, BMP) desregulam os efeitos do E2; atenuando a
389 influência do E2 sobre as vias ERK, diminuindo a expressão dos ERs ($\text{ER}\alpha$ e $\text{ER}\beta$) e, em
390 consequência, reduzindo a produção do GnRH. Em contraste, os genes *BMP6* e *BMP7*
391 estimulam diretamente a transcrição, produção e liberação de GnRH via expressão dos ER ($\text{ER}\alpha$
392 e $\text{ER}\beta$) e do gene *CACNA1E*, levando a uma sintonia fina de secreção das gonadotrofinas pela
393 hipófise (Otani et al., 2009).

394 O conjunto de genes *NTRK1*, *PLCH1* e *SMAD3* pode apresentar relação com o
395 desenvolvimento e maturação folicular (Dissen et al., 2001; Kaivo-Oja et al., 2006; Bertevello
396 et al., 2018).

397 O gene *NTRK1*, codifica para um receptor e foi proposto como marcador candidato para
398 prolificidade em ovelhas das raças Hu e Small-tailed Han, da China (Yuan et al., 2019). O
399 receptor codificado pelo gene *NTRK1* e seu ligante, a proteína codificada pelo gene NGF (*nerve*
400 *growth factor*), auxiliam no desenvolvimento folicular no ovário. Perturbações na via de
401 sinalização NGF-NTRK1 têm um efeito inibitório no processo de ovulação (Dissen et al.,
402 1996).

403 Estudos realizados em ratas com bloqueio do gene *NTRK1* indicam que o receptor
404 *NTRK1* é requerido para a montagem dos folículos primordiais (processo pelo qual os oócitos
405 são incluídos dentro dos folículos primordiais) (Kezele e Skinner, 2003; Kerr et al., 2009).
406 Ovários de ratas sem expressão apropriada do gene *NTRK1*, exibem um número reduzido de
407 folículos primordiais e um desenvolvimento folicular deficiente. Em parte, este cenário pode
408 ser explicado pela inabilidade das células somáticas e germinais de envolverem-se em um
409 processo de comunicação bidirecional, essencial para o correto desenvolvimento do folículo
410 (Kerr et al., 2009). Coletivamente, estas pesquisas sugerem que a via de sinalização NGF-
411 NTRK1 pode ser importante para a montagem e desenvolvimento folicular (Strauss e Williams,
412 2014).

413 O gene *PLCH1* codifica para uma enzima (Cockcroft, 2006) ligada, principalmente, ao
414 cérebro (Hwang et al., 2005). Possíveis funções em outros órgãos não estão descritas para este
415 gene (Nakamura e Fukami, 2017). Em uma análise de ontologia gênica (GO) feita por Østrup
416 et al. (2010), em um grupo de fêmeas suínas, para medir a expressão diferencial de genes do
417 endométrio entre um grupo grávido e outro não grávido, os autores identificaram a expressão
418 do gene *PLCH1* e o classificaram nas categorias de GO “*calcium ion binding*” (GO:0005509)

419 e “*lipid metabolic process*” (GO:0006629). Nestas categorias, os transcriptomas do gene eram
420 menos abundantes em fêmeas não grávidas do que naquelas grávidas. Isso pode estar em
421 concordância com a pesquisa realizada por Bertevello et al. (2018), que identificaram os
422 transcritos do gene *PLCH1* como parte daqueles expressos nos folículos ovários de vacas. Por
423 meio de uma análise de GO, Bertevello et al. (2018) classificaram este gene na categoria
424 “*Cluster 7*”, que fazia referência aos transcriptomas sobre-expressos relacionados com o
425 metabolismo dos lipídios por meio de diversas vias metabólicas, incluindo as vias metabólicas
426 relacionadas com a via de sinalização mediada pelo fosfatidilinositol e inositol.

427 Interessantemente, as vias mediadas pelo fosfatidilinositol e inositol podem estar
428 relacionadas com a via metabólica mediada pelas isoenzimas da família das PLCs
429 (*phospholipase C*) (Hwang et al., 2005; Cockcroft, 2006; Nakamura e Fukami, 2017) e as PLCs
430 precisam do Ca^{2+} para sua atividade biológica, (Hwang et al., 2005; Cockcroft, 2006). Isto pode
431 sugerir que o ovário possui canais iônicos de cálcio (Ca^{2+}) (Bahena-Alvarez et al., 2019) que,
432 através do influxo de Ca^{2+} (Putney e Tomita, 2012), desencadeiam a cascata de sinalização
433 intracelular mediada pela enzima codificada pelo gene *PLCH1* (Hwang et al., 2005; Cockcroft,
434 2006). No entanto, as funções fisiológicas do gene *PLCH1* ainda são amplamente
435 desconhecidas (Nakamura e Fukami, 2017). A pesquisa realizada por Bertevello et al. (2018)
436 sugere que o conjunto de genes da categoria “*Cluster 7*”, que inclui o gene *PLCH1*, pode possuir
437 capacidade para transformar ácidos graxos dos alimentos consumidos, e utilizá-los para
438 suplementar o oócito e as células foliculares com lipídios, energia e mediadores da sinalização
439 celular, mantendo assim a homeostase folicular.

440 O gene *SMAD3* codifica para uma proteína que funciona como um fator de transcrição
441 intracelular que media a sinalização dos ligantes da superfamília dos TGF- β (*transforming*
442 *growth factor β*), através dos receptores cognatos da superfamília dos TGF- β (Heldin et al.,
443 1997; Massagué et al., 2005; Kaivo-Oja et al., 2006; Souza, et al., 2007). Esta via canônica é

444 denominada via de sinalização dos TGF- β (Pangas, 2012). Ratas com mutação direcionada no
445 gene *SMAD3^{ex8/ex8}* (*SMAD3*, variante com o exon 8 inativado ou *knocked-down*), têm fertilidade
446 diminuída, exibem um número maior de folículos primordiais e menor quantidade de folículos
447 primários e antrais, quando comparados com aquelas de genótipo selvagem (Tomic et al.,
448 2002). A causa da infertilidade não foi esclarecida pelo estudo citado anteriormente. Na
449 presença do gene *SMAD3^{ex8/ex8}*, os folículos preantrais são incapazes de responderem
450 apropriadamente ao estímulo do hormônio estimulante do folículo (FSH) e têm expressão
451 reduzida do receptor do hormônio estimulante do folículo (FSHR) e, portanto, também
452 apresentam expressão reduzida dos genes localizados via “*downstream*” deste receptor, que são
453 encarregados da replicação e atividade endócrina das células da granulosa (Gong e McGee,
454 2009).

455 Deficiência da proteína codificada pelo gene *SMAD3^{ex8/ex8}* causa baixa produção de E2
456 e alta concentração de FSH circundante, devido à reduzida resposta dos FSHRs a nível de ovário
457 (Tomic et al., 2004). Além disso, é possível que a supressão do gene *SMAD3* resulte em
458 diminuição do crescimento folicular e incremento de folículos atresícos, por causa da
459 impossibilidade das células ováricas de responderem a dois ligantes membros da superfamília
460 dos TGF- β conhecidos como *growth differentiation factor 9* (GDF9) e *bone morphogenetic*
461 *protein 15* (BMP15). Diferentes estudos demonstraram que ambos ligantes regulam as primeiras
462 fases do crescimento folicular no ovário de ratas (Dong et al., 1996; Dube et al., 1998; Otsuka
463 et al., 2011). Portanto, a presença de defeitos neste efetor intracelular, pode impedir a correta
464 sinalização e provocar efeitos adversos na fertilidade.

465 Os genes *CENPF*, *TOPBP1* e *IL33* podem estar relacionados com o desenvolvimento
466 do zigoto e a criação de um ótimo ambiente uterino para o crescimento do feto durante a
467 gestação (Granne et al., 2011; Jeon et al., 2011; Zhou et al., 2019).

468 O gene *CENPF* codifica para uma proteína multifuncional associada aos cinetócoros
469 (Ma et al., 2006), os quais são estruturas microtubulares essenciais para a segregação
470 cromossômica durante a fase M do ciclo celular (Du et al., 2010). O gene *CENPF* tem um papel
471 fundamental na mitose, em vários tipos de células, incluindo as embrionárias. A inibição do
472 gene *CENPF* resulta na deterioração na competência do desenvolvimento e, em consequência,
473 morte embrionária (Toralová et al., 2009), especialmente nas primeiras fases de
474 desenvolvimento embrionário (Zhou et al., 2019). Há poucos relatos sobre a vinculação do
475 funcionamento do gene *CENPF* a alguma via de sinalização durante o desenvolvimento do
476 embrião (Zhou et al., 2019).

477 O gene *TOPBP1* codifica para uma proteína presente nos oócitos dos mamíferos, e está
478 envolvido no *checkpoint* celular durante a fase de recombinação; este gene atua na Profase I
479 dos cromossomos e, também, nos locais onde acontece o rompimento das cadeias de DNA
480 (duplicação do DNA) (Perera et al., 2004). Embriões com deficiência do gene *TOPBP1*,
481 normalmente, se desenvolvem até a etapa de blastocisto, possuem defeitos no crescimento e
482 têm reduzida proliferação celular por causa de bloqueio no desenvolvimento. Em consequência,
483 esses embriões morrem na etapa de peri-implantação (Jeon et al., 2011). Em teoria, isto pode
484 ser devido ao fato que uma das funções essenciais do gene *TOPBP1* no desenvolvimento
485 embrionário é realizada via TOPBP1-ATR (*ataxia-telangiectasia and rad3-related protein*,
486 ATR); durante o processo de replicação celular, podem-se gerar lesões nas células dos
487 mamíferos e, em resposta a estas, o gene *TOPBP1* é capaz de ativar uma cascata de sinalização,
488 mediada pela ATR (Zhou et al., 2013), prevenindo a replicação incorreta do DNA (Abraham,
489 2001). No caso contrário, perturbações na via TOPBP1-ATR, podem gerar morte embrionária
490 (Zhou et al., 2013).

491 O gene *IL33* codifica para uma citocina que faz sinalização através dos receptores tipo
492 ST2 da interleucina 1 (*interleukin 1 receptor-like 1*, IL1RL-1) (Villacorta e Maisel, 2016) e

493 induz a expressão de citocinas e quimiocinas em vários tipos de células (Lefrançois et al., 2014;
494 Yue et al., 2016). A proteína codificada pelo gene *IL33* e os receptores ST2 estão relacionados
495 com diversas respostas imunitárias (Lu et al., 2015) e inflamatórias (Granne et al., 2011). A
496 diminuição (*downregulation*) da produção da proteína codificada pelo gene *IL33* tem sido
497 associada a desordens relacionadas com a gravidez em humanos, como a perda recorrente da
498 gestação (Yue et al., 2016; Zidan et al., 2018).

499 A via canônica IL33-ST2 promove a mudança da resposta imunitária tipo 1 (mediada
500 por células), para a resposta imunitária tipo 2 (humoral ou adaptativa), permitindo à gestação
501 continuar com normalidade (Wegmann et al., 1993; Chaouat et al., 2004; Kaitu'u-Lino et al.,
502 2012; Dutta e Sengupta, 2017). Esta mudança é presumidamente realizada, em grande parte,
503 através da liberação de citocinas tipo 2 produzidas pelos linfócitos Th2 (*T-helper 2*). Estes
504 linfócitos coadjuvam à tolerância imunitária via liberação de citocinas anti-inflamatórias
505 (interleucinas 4, 10 e 13) (Wegmann et al., 1993; Kaitu'u-Lino et al., 2012; Lu et al., 2015;
506 Dutta e Sengupta, 2017). Os linfócitos Th2 possuem receptores tipo ST2 (Löhning et al., 1998;
507 Lu et al., 2015).

508 Em ratas, um estudo realizado por Bartemes et al. (2018) não mostrou diferenças no
509 tamanho da ninhada entre ratas carentes do receptor ST2 nas células linfoides inatas tipo 2
510 (ILC2), e aquelas que não apresentavam deficiência desse receptor. As crias provenientes de
511 fêmeas carentes da expressão do receptor ST2 apresentavam significativa, e frequente,
512 mortalidade neonatal. Neste cenário, é possível que as ILCs assistam na modulação do ambiente
513 uterino, para facilitar a tolerância ao embrião ou, no caso de uma infecção, ajudar a desregular
514 as respostas imunológicas tipo 1, as quais poderiam ser prejudiciais para o feto (Robertson et
515 al., 2007). Isso evidencia que a via de sinalização IL33-ST2 é importante porque auxilia na
516 criação de um ambiente uterino para o desenvolvimento e crescimento ótimo do feto (Begum
517 et al., 2020).

518 O gene *DRD2* pode estar envolvido no rendimento reprodutivo geral da fêmea (Qiu et
519 al. 2016; van Lier et al., 2017). Este gene codifica para um receptor da dopamina (Usiello et al.,
520 2000). Os receptores deste tipo são, na maioria, expressos no sistema nervoso central (Wang,
521 C. et al., 2014). Alguns estudos têm demonstrado que o temperamento afeta o desempenho
522 produtivo na fêmea ovina (Blache e Bickell, 2010). Ovelhas com temperamento denominado
523 hiporresponsivo (“calmo”), quando comparadas com aquelas de temperamento hiperresponsivo
524 (“nervoso”) (Qiu et al. 2016), possuem maior receptividade sexual durante o período de
525 acasalamento (Gelez et al., 2003), uma taxa de ovulação significativamente mais alta, maior
526 prolificidade (van Lier et al., 2017) e maior sobrevivência do cordeiro desde o nascimento até
527 o desmame (Everett-Hincks et al., 2005). Este fenômeno, segundo Qiu et al. (2016), pode estar
528 ligado a um efeito combinado dos polimorfismos dos genes que codificam para as proteínas
529 *DRD2* e *CYP17* (*cytochrome P450 17 α -hydroxylase/17,20-lyase*); a associação de ambos
530 polimorfismos pode ser utilizada como marcador para temperamento calmo ou nervoso e,
531 portanto, como preditor do comportamento produtivo em ovelhas.

532 Em humanos, os genes *MID1*, *HCCS* e *ARHGAP6* podem estar associados com a
533 síndrome MIDAS (*microphthalmia, dermal aplasia and sclerocornea*) (Wimplinger et al.,
534 2006). De acordo com Prakash et al. (2002), em um experimento realizado em ratos, alterações
535 nesse conjunto de genes podem ser letais no desenvolvimento dos embriões e, portanto, reduzir
536 o número de crias por parto. Desse conjunto de genes, o principal responsável da expressão de
537 tal fenótipo parece ser o gene *HCCS*.

538 Os genes *U6* (Domitrovich e Kunkel, 2003) e *5S_rRNA* (Cloix et al., 2000), neste
539 estudo, encontraram-se associados a distintas regiões genômicas em diferentes cromossomos.
540 Este fenômeno, provavelmente, pode ser devido a que esses genes estão implicados em funções
541 reguladoras associadas à síntese de proteínas, presentes em todo tipo de células e tecidos
542 (Madhani et al., 1990; Dinman, 2005; Vannini et al., 2010; Turowski e Tollervey, 2016).

543 Alguns resultados sobre QTLs relacionados com prolificidade foram relatados na
544 plataforma SheepQTLdb, nas categorias “*Lambs born alive*”, “*Ovulation rate*”, “*Total lambs*
545 *born*” e *Twinning*”. Porém, nenhum QTL associado à prolificidade, neste estudo, foi
546 anteriormente publicado nessa plataforma. A análise desta pesquisa identificou alguns genes
547 implicados na fertilidade e reprodução da fêmea descritos, principalmente, em outras espécies.
548 Isto sugeriu que os QTLs associados neste estudo podem ser tomados como pontos de partida
549 para entender a arquitetura genética da prolificidade na raça ovina Santa Inês. Além disso,
550 algumas regiões genômicas associadas à prolificidade apresentaram genes que ainda não foram
551 descritos e que explicaram parte da variância genética aditiva nas regiões OAR-6: 51,579,639-
552 52,020,796 pb e OAR-24: 31,727,570-32,206,543 pb.

553 As causas de um relativo baixo número de estudos sobre QTLs na literatura para
554 prolificidade, em ovinos, podem ser diversas. Em termos gerais, segundo Mrode et al. (2018),
555 a maioria da população de ovinos está localizada dentro dos países em desenvolvimento, onde
556 os programas de melhoramento genético para pequenos ruminantes são escassos. Neste cenário,
557 os maiores problemas são a pouca informação de pedigree e a falta das plataformas
558 institucionais que garantam a participação dos produtores em programas de melhoramento
559 genético, o que pode se tornar um problema e obstáculo para a pesquisa e descoberta de novos
560 genes relacionados com a prolificidade. Além disso, o alto custo dos chips de genotipagem, em
561 relação ao valor do animal, é ainda uma barreira econômica importante para a adoção desta
562 tecnologia em ovinos (Rupp et al., 2016).

563 **5. Conclusões**

564 Várias regiões candidatas a prolificidade na raça ovina Santa Inês foram identificadas
565 neste estudo. Essas regiões abrigam genes que podem estar envolvidos na correta secreção das
566 gonadotrofinas (*CACNA1E*), no desenvolvimento e maturação folicular (*NTRK1*, *PLCH1* e
567 *SMAD3*), na manutenção do embrião desde a etapa de concepção até o nascimento (*CENPF*,

568 *TOPBP1* e *IL33*) e no desempenho reprodutivo geral (*DRD2*) de ovelhas da raça Santa Inês.
569 Outros genes localizados nos cromossomos sexuais (*MIDI1*, *HCCS* e *ARHGAP6*), podem ter
570 alguma influência sobre a característica estudada. Além disso, nos cromossomos 6 e 24, foram
571 identificadas regiões sem genes ainda descritos que explicaram uma parte da variância genética
572 aditiva, assim como regiões genômicas contendo genes com funções ainda não descritas para
573 prolificidade. Estudos nessas regiões genômicas poderiam auxiliar em um melhor entendimento
574 da arquitetura gênica associada à prolificidade de fêmeas ovinas. Essas informações poderão
575 dar suporte a outros estudos genômicos relacionados com aspectos produtivos e reprodutivos,
576 e auxiliar no processo de seleção para prolificidade em programas de melhoramento ovino.

577 **Declaração de conflito de interesse**

578 Os autores declaram que não há conflito de interesse.

579 **Financiamento**

580 A presente pesquisa foi parcialmente financiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento
581 de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES), a qual concedeu uma bolsa de mestrado ao
582 primeiro autor. O Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Ciência Animal (INCT-CA),
583 o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Universidade
584 Federal do Piauí e à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e
585 Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) concederam suporte financeiro para a genotipagem dos
586 animais.

587 **Agradecimentos**

588 Os autores agradecem o suporte recebido para a coleta de dados fenotípicos,
589 provenientes dos criadores de ovinos Santa Inês, nos estados do Maranhão e Piauí, e à Empresa
590 Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) Meio-Norte.

591 **Referências**

- 592 Abdoli, R., Zamani, P., Mirhoseini, S., Ghavi Hossein-Zadeh, N., Nadri, S., 2016. A review on
593 prolificacy genes in sheep. *Reprod. Domest. Anim.* 51, 631–637.
594 <https://doi.org/10.1111/rda.12733>
- 595 Abdoli, R., Zamani, P., Mirhoseini, S.Z., Hossein-Zadeh, N.G., Almasi, M., 2019a. Genetic
596 parameters and trends for litter size in Markhoz goats. *Rev. Colomb. CienciasPecu.* 32,
597 58–63. <https://doi.org/10.17533/udea.rccp.v32n1a07>
- 598 Abdoli, R., Mirhoseini, S.Z., Ghavi Hossein-Zadeh, N., Zamani, P., Ferdosi, M.H., Gondro, C.,
599 2019b. Genome-wide association study of four composite reproductive traits in Iranian
600 fat-tailed sheep. *Reprod. Fertil. Dev.* 31, 1127. <https://doi.org/10.1071/RD18282>
- 601 Abraham, R.T., 2001. Cell cycle checkpoint signaling through the ATM and ATR kinases.
602 *Genes Dev.* 15, 2177–2196. <https://doi.org/10.1101/gad.914401>
- 603 Aguirre, E., Mattos, E., Barreto Neto, A., Ferraz, J., 2017. Genetic parameters and genetic
604 trends for reproductive traits of Santa Ines sheep kept in extensive environments in
605 Brazil. *J. Anim. Sci. Livest. Prod.* 01, 1–7. <https://doi.org/10.21767/2577-0594.100009>
- 606 Amorim, S.T., Kluska, S., Berton, M.P., Lemos, M.V.A. de, Peripolli, E., Stafuzza, N.B.,
607 Martin, J.F., Álvarez, M.S., Gaviña, B.V., Toro, M.A., Banchemo, G., Oliveira, P.S.,
608 Grigoletto, L., Eler, J.P., Baldi, F., Ferraz, J.B.S., 2018. Genomic study for maternal
609 related traits in Santa Inês sheep breed. *Livest. Sci.* 217, 76–84.
610 <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2018.09.011>
- 611 Amou Posht-e-Masari, H., Shadparvar, A.A., Ghavi Hossein-Zadeh, N., Hadi Tavatori, M.H.,
612 2013. Estimation of genetic parameters for reproductive traits in shall sheep. *Trop.*
613 *Anim. Health Prod.* 45, 1259–1263. <https://doi.org/10.1007/s11250-013-0357-8>
- 614 Bahena-Alvarez, D., Rincón-Heredia, R., Millán-Aldaco, D., Fiordelisio, T., Hernández-Cruz,
615 A., 2019. Calcium signaling and expression of voltage-gated calcium channels in the

- 616 mouse ovary throughout the estrous cycle. *Biol. Reprod.* 100, 1018–1034.
617 <https://doi.org/10.1093/biolre/ioy250>
- 618 Balieiro, J.C. de C., Figueiredo, C.L., Pedrosa, V.B., Mattos, E.C. de, Balieiro, C. de C., Eler,
619 J.P., Ferraz, J.B.S., Pinto, L.F.B., 2008. Estimativas de componentes de (co)variância
620 para fertilidade ao parto e número de cordeiros nascidos ao parto em ovinos da raça
621 Santa Inês utilizando modelos de limiar, in: VII Simpósio Brasileiro de Melhoramento
622 Animal. São Carlos, SP, pp. 1–4
- 623 Baneh, H., Ahmadpanah, J., Mohammadi, Y., 2020. Genetic analysis of reproductive
624 characteristics in Iran-Black sheep. *Acta Sci. Anim. Sci.* 42, 1–8.
625 <https://doi.org/10.4025/actascianimsci.v42i1.47380>
- 626 Bartemes, K., Chen, C.-C., Iijima, K., Drake, L., Kita, H., 2018. IL-33–Responsive Group 2
627 Innate Lymphoid cells are regulated by female sex hormones in the uterus. *J. Immunol.*
628 200, 229–236. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1602085>
- 629 Begum, S., Perlman, B.E., Valero-Pacheco, N., O’Besso, V., Wu, T., Morelli, S.S., Beaulieu,
630 A.M., Douglas, N.C., 2020. Dynamic expression of Interleukin-33 and ST2 in the mouse
631 reproductive tract is influenced by superovulation. *J. Histochem. Cytochem.* 68, 253–
632 267. <https://doi.org/10.1369/0022155420911049>
- 633 Bertevello, P., Teixeira-Gomes, A.-P., Seyer, A., Vitorino Carvalho, A., Labas, V., Blache, M.-
634 C., Banliat, C., Cordeiro, L., Duranthon, V., Papillier, P., Maillard, V., Elis, S.,
635 Uzbekova, S., 2018. Lipid identification and transcriptional analysis of controlling
636 enzymes in bovine ovarian follicle. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 1–31.
637 <https://doi.org/10.3390/ijms19103261>
- 638 Blache, D., Bickell, S.L., 2010. Temperament and reproductive biology: emotional reactivity
639 and reproduction in sheep. *Rev. Bras. Zootec.* 39, 401–408.
640 <https://doi.org/10.1590/S1516-35982010001300044>

- 641 Boujenane, I., Chikhi, A., Sylla, M., Ibelbachyr, M., 2013. Estimation of genetic parameters
642 and genetic gains for reproductive traits and body weight of D'man ewes. *Small Rumin.*
643 *Res.* 113, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2013.02.009>
- 644 Ceyhan, A., Sezenler, T., Erdoğan, İ., 2009. The estimation of variance components for
645 prolificacy and growth traits of Sakız sheep. *Livest. Sci.* 122, 68–72.
646 <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2008.07.030>
- 647 Chaouat, G., Ledée-Bataille, N., Dubanchet, S., Zourbas, S., Sandra, O., Martal, J., 2004.
648 Th1/Th2 paradigm in pregnancy: Paradigm lost? *Int. Arch. Allergy Immunol.* 134, 93–
649 119. <https://doi.org/10.1159/000074300>
- 650 Cloix, C., Tutois, S., Mathieu, O., Cuvillier, C., Espagnol, M.C., Picard, G., Tourmente, S.,
651 2000. Analysis of 55 rDNA arrays in *Arabidopsis thaliana*: physical mapping and
652 chromosome-specific polymorphisms. *Genome Res.* 10, 679–690.
653 <https://doi.org/10.1101/gr.10.5.679>
- 654 Cockcroft, S., 2006. The latest phospholipase C, PLC η , is implicated in neuronal function.
655 *Trends Biochem. Sci.* 31, 4–7. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2005.11.003>
- 656 Cockrum, Pickering, N.K., Anderson, R.M., Hyndman, D.L., Bixley, M.J., Dodds, K.G.,
657 Stobart, R.H., C., J., McEwan², Cammack¹, and K.M., 2018. Single nucleotide
658 polymorphisms identified in polygenic traits through the use of the ovine SNP50
659 beadchip, in: Western Section, American Society of Animal Science. pp. 1–5
- 660 Davis, G.H., 2005. Major genes affecting ovulation rate in sheep. *Genet. Sel. Evol.* 37, 11–23.
661 <https://doi.org/10.1051/gse:2004026>
- 662 Dinman, J.D., 2005. 5S rRNA: Structure and function from head to toe. *Int. J. Biomed. Sci.*
663 1(1), 1–7.

- 664 Dissen, G.A., Hill, D.F., Costa, M.E., Les Dees, C.W., Lara, H.E., Ojeda, S.R., 1996. A role
665 for trkA nerve growth factor receptors in mammalian ovulation. *Endocrinology*. 137,
666 198–209. <https://doi.org/10.1210/endo.137.1.8536613>
- 667 Dissen, G.A., Romero, C., Hirshfield, A.N., Ojeda, S.R., 2001. Nerve growth factor is required
668 for early follicular development in the mammalian ovary. *Endocrinology*. 142, 2078–
669 2086. <https://doi.org/10.1210/endo.142.5.8126>
- 670 Domitrovich, A.M., Kunkel, G.R., 2003. Multiple, dispersed human U6 small nuclear RNA
671 genes with varied transcriptional efficiencies. *Nucleic Acids Res.* 31, 2344–2352.
672 <https://doi.org/10.1093/nar/gkg331>
- 673 Dong, J., Albertini, D.F., Nishimori, K., Kumar, T.R., Lu, N., Matzuk, M.M., 1996. Growth
674 differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature*. 383,
675 531–535. <https://doi.org/10.1038/383531a0>
- 676 Du, J., Li, Y., Zhu, X., 2010. Involvement of CENP-F in histone methylation. *Acta Biochim.*
677 *Biophys. Sin. (Shanghai)*. 42, 173–176. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmq001>
- 678 Dube, J.L., Wang, P., Elvin, J., Lyons, K.M., Celeste, A.J., Matzuk, M.M., 1998. The Bone
679 Morphogenetic Protein 15 gene Is X-linked and expressed in oocytes. *Mol. Endocrinol.*
680 12, 1809–1817. <https://doi.org/10.1210/mend.12.12.0206>
- 681 Dutta, S., Sengupta, P., 2017. Defining pregnancy phases with cytokine shift. *J. Pregnancy*
682 *Reprod.* 1, 1–3. <https://doi.org/10.15761/JPR.1000124>
- 683 El Fiky, Z.A., Hassan, G.M., Nassar, M.I., 2017. Genetic polymorphism of growth
684 differentiation factor 9 (GDF9) gene related to fecundity in two Egyptian sheep breeds.
685 *J. Assist. Reprod. Genet.* 34, 1683–1690. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1007-2>
- 686 Elsen, J.M., Bodin, L., Francois, D., Poivey, J.P., Teyssier, J., 1994. Genetic improvement of
687 litter size in sheep, in: *Proceedings World Congress on Genetics Applied to Livestock*
688 *Production (WCGALP)*. Guelph, Ontario, pp. 237–244.

- 689 Everett-Hincks, J.M., Lopez-Villalobos, N., Blair, H.T., Stafford, K.J., 2005. The effect of ewe
690 maternal behaviour score on lamb and litter survival. *Livest. Prod. Sci.* 93, 51–61.
691 <https://doi.org/10.1016/j.livprodsci.2004.11.006>
- 692 Gelez, H., Lindsay, D.R., Blache, D., Martin, G.B., Fabre-Nys, C., 2003. Temperament and
693 sexual experience affect female sexual behaviour in sheep. *Appl. Anim. Behav. Sci.* 84,
694 81–87. [https://doi.org/10.1016/S0168-1591\(03\)00145-X](https://doi.org/10.1016/S0168-1591(03)00145-X)
- 695 Gholizadeh, M., Rahimi-Mianji, G., Nejati-Javaremi, A., De Koning, D.J., Jonas, E., 2014.
696 Genomewide association study to detect QTL for twinning rate in Baluchi sheep. *J.*
697 *Genet.* 93, 489–493. <https://doi.org/10.1007/s12041-014-0372-1>
- 698 Gong, X., McGee, E.A., 2009. *Smad3* is required for normal follicular follicle-stimulating
699 hormone responsiveness in the mouse. *Biol. Reprod.* 81, 730–738.
700 <https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.070086>
- 701 Granne, I., Southcombe, J.H., Snider, J. V., Tannetta, D.S., Child, T., Redman, C.W.G.,
702 Sargent, I.L., 2011. ST2 and IL-33 in pregnancy and pre-eclampsia. *PLoS One.* 6, 1–9.
703 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024463>
- 704 Hanrahan, J.P., Gregan, S.M., Mulsant, P., Mullen, M., Davis, G.H., Powell, R., Galloway,
705 S.M., 2004. Mutations in the genes for oocyte-derived Growth Factors GDF9 and
706 BMP15 are associated with both increased ovulation rate and sterility in Cambridge and
707 Belclare sheep (*Ovis aries*). *Biol. Reprod.* 70, 900–909.
708 <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.023093>
- 709 He, L.C., Li, P.H., Ma, X., Sui, S.P., Gao, S., Kim, S.W., Gu, Y.Q., Huang, Y., Ding, N.S.,
710 Huang, R.H., 2017. Identification of new single nucleotide polymorphisms affecting
711 total number born and candidate genes related to ovulation rate in Chinese Erhualian
712 pigs. *Anim. Genet.* 48, 48–54. <https://doi.org/10.1111/age.12492>

- 713 Heldin, C.-H., Miyazono, K., ten Dijke, P., 1997. TGF- β signalling from cell membrane to
714 nucleus through SMAD proteins. *Nature*, 390, 465–471. <https://doi.org/10.1038/37284>
- 715 Hernández-Montiel, W., Martínez-Núñez, M.A., Ramón-Ugalde, J.P., Román-Ponce, S.I.,
716 Calderón-Chagoya, R., Zamora-Bustillos, R., 2020. Genome-wide association study
717 reveals candidate genes for litter size traits in pelibuey sheep. *Animals*. 10, 1–17
718 <https://doi.org/10.3390/ani10030434>
- 719 Hwang, J.-I., Oh, Y.-S., Shin, K.-J., Kim, H., Ryu, S.H., Suh, P.-G., 2005. Molecular cloning
720 and characterization of a novel phospholipase C, PLC- η . *Biochem. J.* 389, 181–186.
721 <https://doi.org/10.1042/BJ20041677>
- 722 Jeon, Y., Ko, E., Lee, K.Y., Ko, M.J., Park, S.Y., Kang, J., Jeon, C.H., Lee, H., Hwang, D.S.,
723 2011. TopBP1 deficiency causes an early embryonic lethality and induces cellular
724 senescence in primary cells. *J. Biol. Chem.* 286, 5414–5422.
725 <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.189704>
- 726 Kadarmideen, H.N., 2014. Genomics to systems biology in animal and veterinary sciences:
727 Progress, lessons and opportunities. *Livest. Sci.* 166, 232–248.
728 <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2014.04.028>
- 729 Kaitu'u-Lino, T.J., Tuohey, L., Tong, S., 2012. Maternal serum interleukin-33 and soluble ST2
730 across early pregnancy, and their association with miscarriage. *J. Reprod. Immunol.* 95,
731 46–49. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.06.003>
- 732 Kaivo-Oja, N., Jeffery, L.A., Ritvos, O., Mottershead, D.G., 2006. Smad signalling in the ovary.
733 *Reprod. Biol. Endocrinol.* 4, 1–13. [https://doi.org/https://doi.org/10.1186/1477-7827-4-](https://doi.org/https://doi.org/10.1186/1477-7827-4-21)
734 [21](https://doi.org/https://doi.org/10.1186/1477-7827-4-21)
- 735 Kemper, K.E., Goddard, M.E., 2012. Understanding and predicting complex traits: knowledge
736 from cattle. *Hum. Mol. Genet.* 21, 1–7. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds332>

- 737 Kerr, B., Garcia-Rudaz, C., Dorfman, M., Paredes, A., Ojeda, S.R., 2009. NTRK1 and NTRK2
738 receptors facilitate follicle assembly and early follicular development in the mouse
739 ovary. *Reproduction*. 138, 131–140. <https://doi.org/10.1530/REP-08-0474>
- 740 Kezele, P., Skinner, M.K., 2003. Regulation of ovarian primordial follicle assembly and
741 development by estrogen and progesterone: endocrine model of follicle assembly.
742 *Endocrinology*. 144, 3329–3337. <https://doi.org/10.1210/en.2002-0131>
- 743 Latifi, M., Rashidi, A., Abdollahi-Arpanahi, R., Razmkabir, M., 2020. Comparison of different
744 selection methods for improving litter size in sheep using computer simulation. *Spanish*
745 *J. Agric. Res.* 18, 1–11. <https://doi.org/10.5424/sjar/2020181-15459>
- 746 Lefrançois, E., Duval, A., Mirey, E., Roga, S., Espinosa, E., Cayrol, C., Girard, J.-P., 2014.
747 Central domain of IL-33 is cleaved by mast cell proteases for potent activation of group-
748 2 innate lymphoid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111, 15502–15507.
749 <https://doi.org/10.1073/pnas.1410700111>
- 750 Lipscombe, D., Allen, S.E., Toro, C.P., 2013. Control of neuronal voltage-gated calcium ion
751 channels from RNA to protein. *Trends Neurosci.* 36, 598–609.
752 <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.06.008>
- 753 Lôbo, R.N.B., Pereira, I.D.C., Facó, O., McManus, C.M., 2011. Economic values for
754 production traits of Morada Nova meat sheep in a pasture based production system in
755 semi-arid Brazil. *Small Rumin. Res.* 96, 93–100.
756 <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2011.01.009>
- 757 Löhning, M., Stroehmann, A., Coyle, A.J., Grogan, J.L., Lin, S., Gutierrez-Ramos, J.-C.,
758 Levinson, D., Radbruch, A., Kamradt, T., 1998. T1/ST2 is preferentially expressed on
759 murine Th2 cells, independent of interleukin 4, interleukin 5, and interleukin 10, and
760 important for Th2 effector function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 6930–6935.
761 <https://doi.org/10.1073/pnas.95.12.6930>

- 762 Lu, J., Kang, J., Zhang, C., Zhang, X., 2015. The role of IL-33/ST2L signals in the immune
763 cells. *Immunol. Lett.* 164, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.01.008>
- 764 Ma, L., Zhao, X., Zhu, X., 2006. Mitosin/CENP-F in mitosis, transcriptional control, and
765 differentiation. *J. Biomed. Sci.* 13, 205–213. [https://doi.org/10.1007/s11373-005-9057-](https://doi.org/10.1007/s11373-005-9057-3)
766 [3](https://doi.org/10.1007/s11373-005-9057-3)
- 767 Madhani, H.D., Bordonne, R., Guthrie, C., 1990. Multiple roles for U6 snRNA in the splicing
768 pathway. *Genes Dev.* 4, 2264–2277. <https://doi.org/10.1101/gad.4.12b.2264>
- 769 Massagué, J., Seoane, J., Wotton, D., 2005. Smad transcription factors. *Genes Dev.* 19, 2783–
770 2810. <https://doi.org/10.1101/gad.1350705>
- 771 Misztal, I., Tsuruta, S., Lourenco, D., Aguilar, I., Legarra, A., Vitezica, Z., 2018. Manual for
772 BLUPF90 family of programs, Athens, USA
- 773 Mohammadi, K., Abdollahi-Arpanahi, R., Amraei, F., Mohamadi, E.M., Rashidi, A., 2015.
774 Genetic parameter estimates for growth and reproductive traits in Lori sheep. *Small*
775 *Rumin. Res.* 131, 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2015.07.029>
- 776 Morais, O.R., Madalena, F.E., 2006. Economic values for production traits in Santa Inês sheep,
777 in: 8th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Belo Horizonte,
778 MG, Brazil, pp. 1–4
- 779 Mrode, R., Tarekegn, G.M., Mwacharo, J.M., Djikeng, A., 2018. Invited review: Genomic
780 selection for small ruminants in developed countries: how applicable for the rest of the
781 world? *Animal.* 12, 1333–1340. <https://doi.org/10.1017/S1751731117003688>
- 782 Nakamura, Y., Fukami, K., 2017. Regulation and physiological functions of mammalian
783 phospholipase C. *J. Biochem.* 161, 315–321. <https://doi.org/10.1093/jb/mvw094>
- 784 Noguera, J.L., Rodríguez, C., Varona, L., Tomàs, A., Muñoz, G., Ramírez, O., Barragán, C.,
785 Arqué, M., Bidanel, J.P., Amills, M., Ovilo, C., Sánchez, A., 2009. A bi-dimensional

- 786 genome scan for prolificacy traits in pigs shows the existence of multiple epistatic QTL.
787 BMC Genomics. 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-636>
- 788 Norberg, R., Campbell, R., Suter, K.J., 2013. Ion channels and information processing in GnRH
789 neuron dendrites. Channels. 7, 135–145. <https://doi.org/10.4161/chan.24228>
- 790 Østrup, E., Bauersachs, S., Blum, H., Wolf, E., Hyttel, P., 2010. Differential endometrial gene
791 expression in pregnant and nonpregnant sows. Biol. Reprod. 83, 277–285.
792 <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.082321>
- 793 Otani, H., Otsuka, F., Takeda, M., Mukai, T., Terasaka, T., Miyoshi, T., Inagaki, K., Suzuki, J.,
794 Ogura, T., Lawson, M.A., Makino, H., 2009. Regulation of GNRH production by
795 estrogen and bone morphogenetic proteins in GT1-7 hypothalamic cells. J. Endocrinol.
796 203, 87–97. <https://doi.org/10.1677/JOE-09-0065>
- 797 Otsuka, F., McTavish, K.J., Shimasaki, S., 2011. Integral role of GDF-9 and BMP-15 in ovarian
798 function. Mol. Reprod. Dev. 78, 9–21. <https://doi.org/10.1002/mrd.21265>
- 799 Pangas, S.A., 2012. Bone morphogenetic protein signaling transcription factor (SMAD)
800 function in granulosa cells. Mol. Cell. Endocrinol. 356, 40–47.
801 <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.021>
- 802 Perera, D., Perez-Hidalgo, L., Moens, P.B., Reini, K., Lakin, N., Syväoja, J.E., San-Segundo,
803 P.A., Freire, R., 2004. TopBP1 and ATR colocalization at meiotic chromosomes: Role
804 of TopBP1/Cut5 in the meiotic recombination checkpoint. Mol. Biol. Cell. 15, 1568–
805 1579. <https://doi.org/10.1091/mbc.e03-06-0444>
- 806 Peters, S.O., Kizilkaya, K., Garrick, D.J., Fernando, R.L., Reecy, J.M., Weaber, R.L., Silver,
807 G.A., Thomas, M.G., 2012. Bayesian genome-wide association analysis of growth and
808 yearling ultrasound measures of carcass traits in Brangus heifers. J. Anim. Sci. 90,
809 3398–3409. <https://doi.org/10.2527/jas.2011-4507>

- 810 Petrovic, M.P., Ruzic-Muslic, D., Zujovic, M., Mekic, C., 2007. Genetic improvement of
811 fertility in sheep by selection according to physiological parameters. *Biotechnol. Anim.*
812 *Husb.* 23, 311–321. <https://doi.org/10.2298/BAH0701311P>
- 813 Plakkot, B., Mohanan, A., Kanakkaparambil, R., 2020. Prolificacy in small ruminants. *J. Dairy,*
814 *Vet. Anim. Res.* 9, 85–90. <https://doi.org/10.15406/jdvar.2020.09.00284>
- 815 Prakash, S.K., Cormier, T.A., McCall, A.E., Garcia, J.J., Sierra, R., Haupt, B., Zoghbi, H.Y.,
816 Van den Veyver, I.B., 2002. Loss of holocytochrome *c*-type synthetase causes the male
817 lethality of X-linked dominant microphthalmia with linear skin defects (MLS)
818 syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 11, 3237–3248. <https://doi.org/10.1093/hmg/11.25.3237>
- 819 Putney, J.W., Tomita, T., 2012. Phospholipase C signaling and calcium influx. *Adv. Biol.*
820 *Regul.* 52, 152–164. <https://doi.org/10.1016/j.advenzreg.2011.09.005>
- 821 Qiu, X., Ledger, J., Zheng, C., Martin, G.B., Blache, D., 2016. Associations between
822 temperament and gene polymorphisms in the brain dopaminergic system and the adrenal
823 gland of sheep. *Physiol. Behav.* 153, 19–27.
824 <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.10.022>
- 825 Rashidi, A., Mokhtari, M.S., Esmailizadeh, A.K., AsadiFozzi, M., 2011. Genetic analysis of ewe
826 productivity traits in Moghani sheep. *Small Rumin. Res.* 96, 11–15.
827 <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2010.11.001>
- 828 Resende, M.D.V. de, Silva, F.F. e, Resende, M.F.R., Azevedo, C.F., 2014. Genome-Wide
829 Association Studies (GWAS), in: Borem, A., Fritsche-Neto, R. (Eds.), *Biotechnology*
830 *and Plant Breeding*. Elsevier, pp. 83–104. [https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418672-](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418672-9.00004-0)
831 [9.00004-0](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418672-9.00004-0)
- 832 Robertson, S.A., Care, A.S., Skinner, R.J., 2007. Interleukin 10 regulates inflammatory
833 cytokine synthesis to protect against lipopolysaccharide-induced abortion and fetal

- 834 growth restriction in mice. *Biol. Reprod.* 76, 738–748.
835 <https://doi.org/10.1095/biolreprod.106.056143>
- 836 Rupp, R., Mucha, S., Larroque, H., McEwan, J., Conington, J., 2016. Genomic application in
837 sheep and goat breeding. *Anim. Front.* 6, 39–44. <https://doi.org/10.2527/af.2016-0006>
- 838 Safari, E., Fogarty, N.M., Gilmour, A.R., 2005. A review of genetic parameter estimates for
839 wool, growth, meat and reproduction traits in sheep. *Livest. Prod. Sci.* 92, 271–289.
840 <https://doi.org/10.1016/j.livprodsci.2004.09.003>
- 841 Schmid, M., Bennewitz, J., 2017. Invited review: Genome-wide association analysis for
842 quantitative traits in livestock - A selective review of statistical models and
843 experimental designs. *Arch. Anim. Breed.* 60, 335–346. <https://doi.org/10.5194/aab-60-335-2017>
- 844
- 845 Sharma, A., Lee, J.S., Dang, C.G., Sudrajad, P., Kim, H.C., Yeon, S.H., Kang, H.S., Lee, S.H.,
846 2015. Stories and challenges of genome wide association studies in livestock - a review.
847 *Asian-Australasian J. Anim. Sci.* 28, 1371–1379. <https://doi.org/10.5713/ajas.14.0715>
- 848 Shorten, P.R., O’Connell, A.R., Demmers, K.J., Edwards, S.J., Cullen, N.G., Juengel, J.L.,
849 2013. Effect of age, weight, and sire on embryo and fetal survival in sheep. *J. Anim.*
850 *Sci.* 91, 4641–4653. <https://doi.org/10.2527/jas.2013-6415>
- 851 Silva, B.D.M., Castro, E.A., Souza, C.J.H., Paiva, S.R., Sartori, R., Franco, M.M., Azevedo,
852 H.C., Silva, T.A.S.N., Vieira, A.M.C., Neves, J.P., Melo, E.O., 2011. A new
853 polymorphism in the Growth and Differentiation Factor 9 (GDF9) gene is associated
854 with increased ovulation rate and prolificacy in homozygous sheep. *Anim. Genet.* 42,
855 89–92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2010.02078.x>
- 856 Silva, B.D.M., Castro, E.A., Souza, C.J.H., Paiva, S.R., Sartori, R., Franco, M.M., Azevedo,
857 H.C., Silva, T.A.S.N., Vieira, A.M.C., Neves, J.P., Melo, E.O., 2011. A new
858 polymorphism in the Growth and Differentiation Factor 9 (GDF9) gene is associated

- 859 with increased ovulation rate and prolificacy in homozygous sheep. *Anim. Genet.* 42,
860 89–92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2052.2010.02078.x>
- 861 Souza, C.J.H., McNeilly, A.S., Benavides, M. V., Melo, E.O., Moraes, J.C.F., 2014. Mutation
862 in the protease cleavage site of GDF9 increases ovulation rate and litter size in
863 heterozygous ewes and causes infertility in homozygous ewes. *Anim. Genet.* 45, 732–
864 739. <https://doi.org/10.1111/age.12190>
- 865 Souza, C.J.H., Melo, E.O., Moraes, J.C.F., Baird, D.T., 2007. Role of bone morphogenetic
866 proteins in follicle development, in: González-Bulnes, A. (Ed.), *Novel Concepts in*
867 *Ovarian Endocrinology*. Transworld Research Network, Trivandrum, pp. 27–42
- 868 Strauss, J.F., Williams, C.J., 2014. The Ovarian Life Cycle, in: Jerome F. Strauss, I., Barbieri,
869 R.L. (Eds.), *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology*. Elsevier, Richmond, Virginia,
870 pp. 157-191. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2758-2.00009-3>
- 871 Sun, J., Chu, Z., Moenter, S.M., 2010. Diurnal in vivo and rapid in vitro effects of Estradiol on
872 voltage-gated calcium channels in Gonadotropin-Releasing Hormone neurons. *J.*
873 *Neurosci.* 30, 3912–3923. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6256-09.2010>
- 874 Tomic, D., Brodie, S.G., Deng, C., Hickey, R.J., Babus, J.K., Malkas, L.H., Flaws, J.A., 2002.
875 Smad 3 may regulate follicular growth in the mouse ovary. *Biol. Reprod.* 66, 917–923.
876 <https://doi.org/10.1095/biolreprod66.4.917>
- 877 Tomic, D., Miller, K.P., Kenny, H.A., Woodruff, T.K., Hoyer, P., Flaws, J.A., 2004. Ovarian
878 follicle development requires Smad3. *Mol. Endocrinol.* 18, 2224–2240.
879 <https://doi.org/10.1210/me.2003-0414>
- 880 Toralová, T., Šušor, A., Němcová, L., Kepková, K., Kaňka, J., 2009. Silencing CENPF in
881 bovine preimplantation embryo induces arrest at 8-cell stage. *Reproduction.* 138, 783–
882 791. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0234>

- 883 Torres, T.S., Sena, L.S., Santos, G.V. dos, Figueiredo Filho, L.A.S., Barbosa, B.L., Sousa
884 Júnior, A., Britto, F.B., Sarmiento, J.L.R., 2020. Genetic evaluation of sheep for
885 resistance to gastrointestinal nematodes and body size including genomic information.
886 Asian-Australasian J. Anim. Sci. 00, 1–9. <https://doi.org/10.5713/ajas.19.0816>
- 887 Turowski, T.W., Tollervey, D., 2016. Transcription by RNA polymerase III: insights into
888 mechanism and regulation. Biochem. Soc. Trans. 44, 1367–1375.
889 <https://doi.org/10.1042/BST20160062>
- 890 Usiello, A., Baik, J.-H., Rougé-Pont, F., Picetti, R., Dierich, A., LeMeur, M., Piazza, P.V.,
891 Borrelli, E., 2000. Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors.
892 Nature. 408, 199–203. <https://doi.org/10.1038/35041572>
- 893 van Lier, E., Hart, K.W., Viñoles, C., Paganoni, B., Blache, D., 2017. Calm Merino ewes have
894 a higher ovulation rate and more multiple pregnancies than nervous ewes. Animal. 11,
895 1196–1202. <https://doi.org/10.1017/S1751731117000106>
- 896 Vannini, A., Ringel, R., Kusser, A.G., Berninghausen, O., Kassavetis, G.A., Cramer, P., 2010.
897 Molecular basis of RNA Polymerase III transcription repression by Maf1. Cell. 143,
898 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.09.002>
- 899 Villacorta, H., Maisel, A.S., 2016. Soluble ST2 testing: a promising biomarker in the
900 management of heart failure. Arq. Bras. Cardiol. 106, 145–152.
901 <https://doi.org/10.5935/abc.20150151>
- 902 Wang, C., Liu, Y., Wang, H., Wu, H., Gong, S., Chen, W., He, D., 2014. Molecular
903 characterization and differential expression of multiple goose dopamine D2 receptors.
904 Gene. 535, 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.11.037>
- 905 Wang, H., Misztal, I., Aguilar, I., Legarra, A., Fernando, R.L., Vitezica, Z., Okimoto, R., Wing,
906 T., Hawken, R., Muir, W.M., 2014. Genome-wide association mapping including
907 phenotypes from relatives without genotypes in a single-step (ssGWAS) for 6-week

- 908 body weight in broiler chickens. *Front. Genet.* 5, 1–10.
909 <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00134>
- 910 Wang, H., Misztal, I., Aguilar, I., Legarra, A., Muir, W.M., 2012. Genome-wide association
911 mapping including phenotypes from relatives without genotypes. *Genet. Res. (Camb.)*
912 94, 73–83. <https://doi.org/10.1017/S0016672312000274>
- 913 Watanabe, M., Sakuma, Y., Kato, M., 2004. High Expression of the R-Type Voltage-Gated
914 Ca²⁺ Channel and its involvement in Ca²⁺-dependent Gonadotropin-Releasing Hormone
915 release in GT1–7 Cells. *Endocrinology.* 145, 2375–2383.
916 <https://doi.org/10.1210/en.2003-1257>
- 917 Wegmann, T.G., Lin, H., Guilbert, L., Mosmann, T.R., 1993. Bidirectional cytokine
918 interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2
919 phenomenon? *Immunol. Today.* 14, 353–356. [https://doi.org/10.1016/0167-
920 5699\(93\)90235-D](https://doi.org/10.1016/0167-5699(93)90235-D)
- 921 Wimplinger, I., Morleo, M., Rosenberger, G., Iaconis, D., Orth, U., Meinecke, P., Lerer, I.,
922 Ballabio, A., Gal, A., Franco, B., Kutsche, K., 2006. Mutations of the Mitochondrial
923 Holocytochrome *c*-Type Synthase in X-linked dominant Microphthalmia with Linear
924 Skin Defects syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 79, 878–889.
925 <https://doi.org/10.1086/508474>
- 926 Wu, P., Yang, Q., Wang, K., Zhou, J., Ma, J., Tang, Q., Jin, L., Xiao, W., Jiang, A., Jiang, Y.,
927 Zhu, L., Li, X., Tang, G., 2018. Single step genome-wide association studies based on
928 genotyping by sequence data reveals novel loci for the litter traits of domestic pigs.
929 *Genomics.* 110, 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2017.09.009>
- 930 Xu, S.-S., Gao, L., Xie, X.-L., Ren, Y.-L., Shen, Z.-Q., Wang, F., Shen, M., Eyþórsdóttir, E.,
931 Hallsson, J.H., Kiseleva, T., Kantanen, J., Li, M.-H., 2018. Genome-Wide Association

- 932 analyses highlight the potential for different genetic mechanisms for litter size among
933 sheep breeds. *Front. Genet.* 9, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00118>
- 934 Yuan, Z., Zhang, J., Li, W., Wang, W., Li, F., Yue, X., 2019. Association of polymorphisms in
935 candidate genes with the litter size in two sheep breeds. *Animals.* 9, 958.
936 <https://doi.org/10.3390/ani9110958>
- 937 Yue, J., Tong, Y., Xie, L., Ma, T., Yang, J., 2016. Genetic variant in IL-33 is associated with
938 idiopathic recurrent miscarriage in Chinese Han population. *Sci. Rep.* 6, 1–7.
939 <https://doi.org/10.1038/srep23806>
- 940 Zhang, H., Wang, Z., Wang, S., Li, H., 2012. Progress of genome wide association study in
941 domestic animals. *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 4, 1–10. [https://doi.org/10.1186/2049-
942 1891-4-3](https://doi.org/10.1186/2049-1891-4-3)
- 943 Zhang, Z., Liu, J., Ding, X., Bijma, P., Koning, D.-J. de, Zhang, Q., 2010. Best Linear Unbiased
944 Prediction of genomic breeding values using a trait-specific marker-derived relationship
945 matrix. *PLoS One.* 5, 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012648>
- 946 Zhou, C.-J., Wang, X.-Y., Han, Z., Wang, D.-H., Ma, Y.-Z., Liang, C.-G., 2019. Loss of
947 CENPF leads to developmental failure in mouse embryos. *Cell Cycle* 18, 2784–2799.
948 <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1661173>
- 949 Zhou, Z.-W., Liu, C., Li, T.-L., Bruhn, C., Krueger, A., Min, W., Wang, Z.-Q., Carr, A.M.,
950 2013. An essential function for the ATR-Activation-Domain (AAD) of TopBP1 in
951 mouse development and cellular senescence. *PLoS Genet.* 9, 1–11.
952 <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003702>
- 953 Zidan, H.E., Abdul-Maksoud, R.S., Mowafy, H.E., Elsayed, W.S.H., 2018. The association of
954 IL-33 and Foxp3 gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Egyptian
955 women. *Cytokine.* 108, 115–119. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.025>

Tabela 1. Regiões genômicas associadas à prolificidade em ovinos Santa Inês

Cromossomo : Região^a	Genes	σ_a^2(%)^b
1 : 105,399,879 - 106,315,412	<i>NTRK1; PEAR1; LRRC71; ARHGEF11; ETV3; ETV3L; FCRL5</i>	1.27
1 : 228,448,425 - 228,940,422	<i>VEPH1; U6; CCNLI; LEKRI; TIPARP</i>	1.22
1 : 230,189,137 - 230,829,846	<i>PLCH1; SNORA70; MME</i>	11.84
1 : 253,573,816 - 254,342,795	<i>RAB6B; SRPRB; TF; TOPBP1; CDV3; U8; 5S_rRNA; BFSP2; TMEM108</i>	0.67
2 : 73,397,736 - 73,917,322	<i>ERMP1; MLANA; KIAA2026; IL33; UHRF2</i>	3.08
2 : 119,648,191 - 120,127,847	<i>GULP1; U1; U6</i>	27.16
2 : 181,775,439 - 182,309,111	<i>DDX18; CCDC93; INSIG2</i>	1.16
3 : 141,635,737 - 14,223,865	<i>NELL2; TMEM117</i>	0.64
6 : 51,579,639 - 52,020,796	–	1.16
7 : 13,495,572 - 13,896,294	<i>SMAD3; AAGAB; IQCH</i>	0.6
8 : 40,180,512 - 40,483,171	<i>FHL5; UFLI</i>	9.92
11 : 7,817,202 - 8,245,279	<i>CCDC182; MRPS23; CUEDC1; MSI2</i>	0.75
12 : 60,928,045 - 61,463,178	<i>CACNA1E; ZNF648</i>	0.5
12 : 67,066,694 - 67,421,872	<i>CENPF; PTPN14; SMYD2</i>	2.02
13 : 17,429,516 - 17,923,497	<i>PARD3</i>	1.52
13 : 23,740,086 - 24,097,645	<i>SNORA18; KIAA1217</i>	0.57
13 : 37,642,453 - 38,106,852	<i>DZANK1; POLR3F; RBBP9; SEC23B; SMIM26; 5S_rRNA; SCP2D; SLC24A3; DTD1</i>	0.59
15 : 23,274,995 - 23,685,242	<i>TTC12; ANKK1; DRD2; TMPRSS5</i>	3.25
22 : 30,806,001 - 31,172,251	<i>5S_rRNA</i>	0.8
24 : 31,727,570 - 32,206,543	–	0.56
X : 7,831,823 - 8,753,935	<i>MIDI1; HCCS; ARHGAP6</i>	7.45

^aPosição em pares de bases (assembly Oar_v4.0); ^bPorcentagem de variância genética aditiva explicada por janelas de 10 SNPs adjacentes

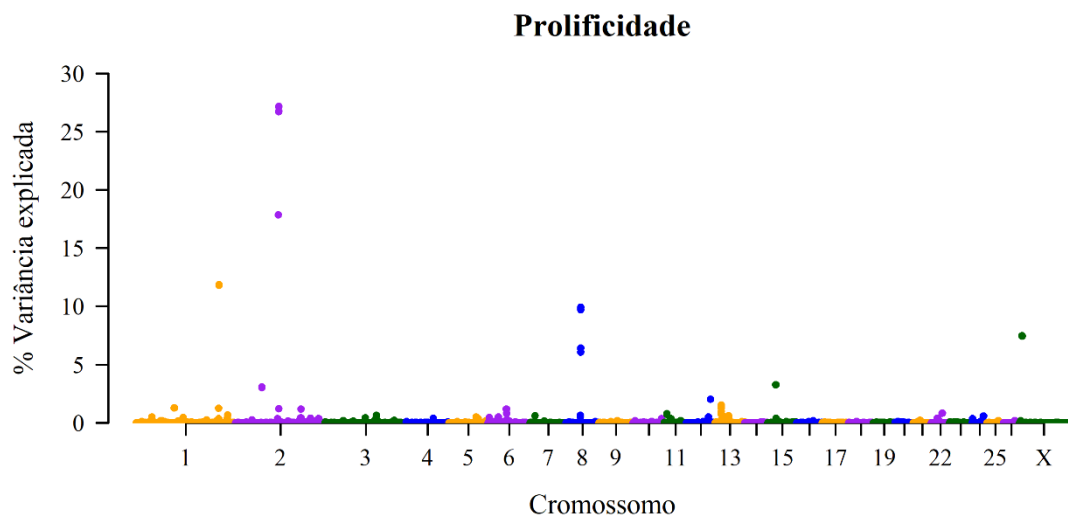


Figura 1. Manhattan plot para a proporção de variância genética aditiva explicada por janelas de 10 SNPs adjacentes para a característica prolificidade, em ovinos Santa Inês, em análise considerando cromossomos autossômicos (OAR 1-26) e sexuais (OAR-X)

CAPÍTULO II

Análise de tendência genética para prolificidade em ovinos da raça Santa Inês (*Ovis aries*) com uso de métodos tradicional e genômico

1 **Análise de tendência genética para prolificidade em ovinos da raça Santa Inês (*Ovis***
2 ***aries*) com uso de métodos tradicional e genômico**

3 **Luis Andrés Salazar Caraballo^{a,*}, Luciano Silva Sena^b, Artur Oliveira Rocha^c, Sandra**
4 **Isabel Castañeda Caguana^d, Antônio de Sousa Júnior^e, Luiz Antonio Silva Figueiredo**
5 **Filho^f, José Lindenberg Rocha Sarmento^g**

6 ^{a,*}Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Centro de Ciências Agrárias (CCA),
7 Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, CEP
8 64049-550, Teresina, Piauí (PI), Brasil. E-mail: luisandressalazarc@gmail.com

9 ^bCentro de Ciências Agrárias (CCA), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus
10 Universitário Ministro Petrônio Portella, CEP 64049-550, Teresina, Piauí (PI), Brasil. E-mail:
11 lucianosbj@hotmail.com

12 ^cGraduação em Medicina Veterinária, Centro de Ciências Agrárias (CCA), Universidade
13 Federal do Piauí (UFPI), Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, CEP 64049-550,
14 Teresina, Piauí (PI), Brasil. E-mail: arturrocha220@gmail.com

15 ^dPrograma de Pós-Graduação em Ciência Animal, Centro de Ciências Agrárias (CCA),
16 Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, CEP
17 64049-550, Teresina, Piauí (PI), Brasil. E-mail: isabel196@hotmail.es

18 ^eColégio Técnico de Teresina (CTT), Universidade Federal do Piauí (UFPI), Campus
19 Universitário Ministro Petrônio Portella, CEP 64049-550, Teresina, Piauí (PI), Brasil. E-mail:
20 sousajunior@ufpi.edu.br

21 ^fInstituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão (IFMA), Campus Caxias,
22 CEP 65600-992, Caxias, Maranhão (MA), Brazil. E-mail: luiz_medvet@hotmail.com

23

24 ^sDepartamento de Zootecnia (DZO), Centro de Ciências Agrárias (CCA), Universidade Federal
25 do Piauí (UFPI), Campus Universitário Ministro Petrônio Portella, CEP 64049-550, Teresina,
26 Piauí (PI), Brasil. Pesquisador do CNPq. E-mail: sarmento@ufpi.edu.br

27 *Autor correspondente

28 **Destaques**

- 29 • As h^2 estimadas com metodologias tradicional e genômica, foram baixas e semelhantes
- 30 • Praticamente não houve progresso genético para prolificidade nos rebanhos avaliados
- 31 • A acurácia dos GEBVs foi 10.77% maior quando comparada com a acurácia dos EBVs
- 32 • A correlação de Spearman entre os EBVs e os GEBVs foi de alta magnitude ($R = 0.90$)

33 **RESUMO**

34 Objetivou-se prever valores genéticos para prolificidade em ovinos da raça Santa Inês,
35 utilizando as metodologias BLUP e ssGBLUP, com o intuito de aportar informação sobre
36 tendência genética desta característica em rebanhos criados na sub-região Meio-Norte do
37 Brasil. A prolificidade foi definida como simples quando nasceu um animal/parto/fêmea e
38 múltipla, quando nasceu mais de um animal/parto/fêmea. Para estimar os componentes de
39 variância foram utilizados 1584 registros de prolificidade referentes a partos de 715 fêmeas
40 ocorridos entre os anos 2000 e 2018. No total, 1696 indivíduos foram incluídos na matriz
41 parentesco. Após o controle de qualidade dos dados genômicos, foram utilizadas informações
42 de 46,714 SNPs e 388 amostras, entre machos e fêmeas genotipados com o painel OvineSNP50
43 BeadChip (Illumina Inc.). A partir dos valores genéticos (EBVs) e genômicos (GEBVs)
44 estimados, realizou-se uma análise de regressão linear de todos os animais em função de seu
45 ano de nascimento, onde o coeficiente linear de regressão representou o progresso genético
46 anual para prolificidade. As herdabilidades estimadas para prolificidade foram de 0.057 e 0.060;

47 a proporção da variância fenotípica devida ao efeito de ambiente permanente foi de 0.079 e
48 0.078; e os coeficientes de repetibilidade foram de 0.136 e 0.138, sem inclusão e com inclusão
49 de informação genômica, respectivamente. As tendências genéticas anuais foram próximas a
50 zero e não significativas. A acurácia teórica estimada com inclusão de informação genômica,
51 foi 10.77% maior, quando comparada com aquela sem inclusão de dados genômicos. A
52 correlação de Spearman entre os EBVs e os GEBVs dos animais foi alta ($R = 0.90$). Os
53 resultados evidenciaram que, pelo menos durante as três últimas décadas, na população de
54 ovinos Santa Inês estudada, o progresso genético obtido para a prolificidade foi praticamente
55 nulo, com uma tendência genética média anual de 0.00034 e 0.00017, estimadas com as
56 metodologias BLUP e ssGBLUP, respectivamente. Esforços para aumentar o ganho genético
57 anual para esta característica devem ser implementados, principalmente, por seu grande valor
58 econômico dentro de um sistema produtor de carne ovina.

59 **Palavras-chave:** BLUP, ganho genético, ovinos deslanados, regressão linear, ssGBLUP

60 **Genetic trends for prolificacy in Santa Ines breed (*Ovis aries*) using traditional and**
61 **genomic methodologies**

62 **ABSTRACT**

63 This study aimed to predict the breeding values for prolificacy in Santa Ines sheep, using the
64 BLUP and ssGBLUP methodologies, in order to bring information about the genetic trends of
65 this trait in flocks reared in the Mid-North subregion of Brazil. The prolificacy was defined as
66 single when one animal/lambing was born and multiple, when more than one animal/lambing
67 was born. To estimate variance components, 1584 prolificacy records belonging to 715 females,
68 between years 2000 and 2018 were used. A total of 1696 individuals were included in the
69 numerator relationship matrix. After quality control of genomic data, information of 46,714
70 SNPs and 388 samples (males and females) genotyped with OvineSNP50 BeadChip panel

71 (Illumina Inc.), were used. Using the pedigree-based estimated breeding values (EBVs) and
72 genomic breeding values (GEBVs), a linear regression analysis of all animals was performed,
73 where the linear regression coefficient represents the annual gain for prolificacy. The
74 heritability estimates for prolificacy were 0.057 and 0.060; the ratio of phenotypic variance due
75 to permanent environmental effect was 0.079 and 0.078; and the repeatability coefficients were
76 0.136 and 0.138, without inclusion and with inclusion of genomic information, respectively.
77 The genetic trends were near zero and non-significant. The theoretical accuracy obtained with
78 inclusion of genomic information was 10.77% greater than the one without inclusion of
79 genomic data. The Spearman correlation between the EBVs and GEBVs of animals, was high
80 ($R = 0.90$). This study indicated that, at least in the last three decades in the studied population
81 of Santa Ines sheep, the genetic progress obtained for prolificacy was almost zero, with an
82 average annual genetic trend of 0.00034 and 0.00017, estimated with the BLUP and ssGBLUP
83 methodologies, respectively. Efforts are necessary to increase the annual genetic progress of
84 this trait especially due to its important economic value within an ovine meat production
85 system.

86 **Keywords:** BLUP; genetic gain; hair sheep; linear regression; ssGBLUP

87 **1. Introdução**

88 Para incrementar a rentabilidade derivada da criação dos ovinos, em sistemas de
89 produção de carne, é fundamental melhorar geneticamente características produtivas e
90 reprodutivas como ganho de peso e prolificidade. Portanto, os objetivos de seleção também
91 devem enfatizar estas características (Olivier et al., 2005; Baneh et al., 2020).

92 Estudos econômicos realizados por Morais e Madalena (2006) e Lôbo et al. (2011), em
93 ovinos, provaram que o tamanho da ninhada ao nascimento (prolificidade) reveste-se de grande
94 importância entre os parâmetros produtivos e reprodutivos em uma fazenda. Portanto, pode-se

95 afirmar que a prolificidade é uma das características mais importantes, especialmente em
96 pequenos ruminantes, com um alto valor econômico e notável impacto na renda (Abdoli et al.,
97 2016, 2019). Em consequência disto, um objetivo primário dos programas de melhoramento
98 para ovinos deve ser maximizar o progresso genético anual (ganho genético por unidade de
99 tempo) para esta característica. No entanto, as características reprodutivas, geralmente,
100 apresentam estimativas de herdabilidade que variam de baixa a moderada magnitude (Safari et
101 al., 2005; Notter, 2008; Matilainen et al., 2018). O que não favorece a seleção para estas com
102 base apenas em dados fenotípicos e de pedigree (Abdoli et al., 2016; de Lima et al., 2020).

103 A prolificidade apresenta baixa herdabilidade em várias raças ovinas (Mohammadi et
104 al., 2015; Roshanfekar et al., 2015; Aguirre et al., 2017). Uma alternativa para enfrentar esta
105 situação, consiste na inclusão de informação genômica nos modelos de predição; o que pode
106 atuar como um recurso para melhorar a resposta à seleção em características de baixa
107 herdabilidade (Aguilar et al., 2010, 2011). Neste sentido, os valores genéticos genômicos
108 (*genomic estimated breeding values*, GEBV), obtidos por meio do melhor preditor linear
109 genômico não viesado em passo único (*single-step genomic best linear unbiased predictor*,
110 ssGBLUP), podem ser considerados como ferramentas importantes para o incremento do
111 número de animais nascidos por fêmea em cada parto. Consequentemente, a avaliação do
112 mérito genético com uso do método ssGBLUP pode contribuir para aumentar o rendimento
113 produtivo e reprodutivo dos ovinos (Misztal et al., 2020), principalmente, por sua facilidade de
114 implementação e aumento da acurácia (Aguilar et al., 2010, 2011; Christensen e Lund, 2010).

115 O objetivo de um programa de melhoramento animal é maximizar a taxa de progresso
116 genético de características relevantes, em espécies de importância econômica, em um
117 determinado intervalo de tempo (Yavarifard et al., 2015). Desta forma, o sucesso de um
118 programa de melhoramento genético, que utiliza informação genômica, é dependente da
119 acurácia preditiva (Guarini et al., 2018). Uma medida padrão que é computada para demonstrar

120 a eficácia de um programa de melhoramento é denominada tendência genética. Esta é
121 usualmente obtida como a média dos valores genéticos estimados (*estimated breeding values*,
122 EBVs) de um rebanho de animais em uma geração ou de animais nascidos dentro de um período
123 de tempo (Meyer et al., 2018). A tendência genética é uma compilação de EBVs médios, por
124 geração, que indicam a direção de mudança de uma característica (positiva ou negativa) através
125 das gerações.

126 Estudos sobre parâmetros genéticos e tendência genética relacionados com
127 características reprodutivas em ovinos têm sido realizados em raças locais em vários países
128 (Hanford et al., 2003, 2006; Boujenane et al., 2013; Baneh et al., 2020). No Brasil, ainda são
129 escassas as pesquisas que incluem informação de tendência genética na raça Santa Inês, além
130 dos parâmetros genéticos associados a características reprodutivas. Em um dos poucos
131 trabalhos deste tipo realizados no Brasil, Aguirre et al. (2017) conduziram um estudo com
132 objetivo de aportar informação chave para a melhora genética da raça Santa Inês. Em linhas
133 gerais, estes estudos não contemplaram o uso de informação genômica para estimação do
134 mérito genético e tendência genética. Portanto, com a presente pesquisa, objetivou-se prever
135 os valores genéticos utilizando metodologias com e sem inclusão de informação genômica, com
136 o intuito de aportar informação sobre tendência genética para prolificidade em ovinos da raça
137 Santa Inês, criados na sub-região Meio-Norte do Brasil.

138 **2. Material e métodos**

139 Os dados utilizados no estudo pertencem ao projeto Estudo Genômico Aplicado ao
140 Melhoramento Genético de Ovinos Santa Inês para Características de Carcaça (nº 340/17) e
141 aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais, da Universidade Federal do Piauí
142 (CEUA/UFPI), que integra o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Ciência Animal
143 (INCT-CA) do CNPq, coordenado pela Universidade Federal de Viçosa.

144 **2.1 Dados fenotípicos e manejo dos animais**

145 As informações fenotípicas utilizadas no presente estudo são oriundas de fêmeas ovinas
146 da raça Santa Inês criadas em fazendas localizadas nos estados do Piauí e Maranhão (Brasil),
147 com registro pertencentes à Associação Brasileira de Criadores de Ovinos (ARCO,
148 <http://www.arcoovinos.com.br/index.php>), ou à unidade de conservação de recursos genéticos
149 da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) Meio-Norte. As informações
150 fenotípicas de prolificidade foram obtidas das mães de animais que já tinham informação
151 fenotípica de características de carcaça e das mães destas fêmeas, ou seja, avós dos animais
152 mencionados anteriormente.

153 A característica prolificidade foi definida como o tipo de parto que uma fêmea teve em
154 uma determinada data. Partos em que nasceu apenas um animal foram considerados como
155 simples e aqueles em que nasceram dois ou mais cordeiros foram considerados como múltiplos.
156 Inicialmente, havia 1791 registros de prolificidade ocorridos entre os anos de 1997 e 2018,
157 referentes a 790 fêmeas. O número de animais na genealogia foi igual a 1696.

158 Os animais utilizados no estudo eram criados em sistema semi-intensivo, em que
159 recebiam suplemento nutricional em época de escassez de pastagem. Este sistema apresentou
160 pequenas diferenças entre as fazendas ao longo dos anos avaliados.

161 **2.2 Dados genômicos**

162 As amostras utilizadas para genotipagem foram oriundas de DNA extraído do sangue
163 dos animais. As amostras de sangue foram coletadas diretamente na veia jugular, após a
164 realização da higienização da região anatômica, com auxílio de agulha acoplada diretamente
165 em tubos a vácuo contendo anticoagulante EDTA.

166 Um total de 389 amostras de DNA foram genotipadas com o painel Ovine SNP50
167 BeadChip (Illumina Inc., San Diego, CA, EUA), que continha 54,241 polimorfismos de
168 nucleotídeo único (SNPs) uniformemente espaçados nos cromossomos do genoma ovino.

169 *2.3 Edição e controle de qualidade dos dados fenotípicos e genômicos*

170 Em análise preliminar para edição e consistência dos dados fenotípicos a serem
171 utilizados para os cálculos de componentes de variância e valores genéticos, apenas dados
172 fenotípicos de animais com informação de prolificidade (fêmeas que foram mães), ano de
173 nascimento, fazenda e idade ao parto foram mantidos para as análises subsequentes. Os animais
174 foram designados em grupos de contemporâneos constituídos pelos efeitos de ano de parição
175 (1997 a 2018), estação de parto (chuvosa: janeiro a maio; e seca: junho a dezembro) e fazenda
176 (1 a 20). A idade da fêmea ao parto foi utilizada como co-variável (efeito linear e quadrático).
177 Após a edição e consistência dos dados fenotípicos, apenas observações de grupos
178 contemporâneos com no mínimo três animais foram mantidas. No total, 1584 registros de
179 prolificidade (entre os anos 2000 e 2018, em 18 fazendas diferentes) referentes a 715 fêmeas
180 foram utilizados para a estimação de componentes de variância e valores genéticos.

181 Durante os ajustes na consistência dos dados, verificou-se que as fêmeas apresentaram
182 partos em que nasceram 1 (64.02%), 2 (33.46%), 3 (2.08%), 4 (0.32%) e 5 (0.13%) cordeiros.
183 Para adequar a distribuição dos dados, os valores 2, 3, 4 e 5 foram considerados como
184 pertencentes a uma única categoria, chamada de partos múltiplos, codificada pelo número 2.
185 Assim, as fêmeas com partos simples foram codificadas como 1 (64.02%) e fêmeas com partos
186 múltiplos codificadas como 2 (35.98%).

187 O controle de qualidade de dados genômicos foi realizado sem a remoção dos
188 cromossomos sexuais, com uso do software PREGSF90 (Misztal et al., 2018). SNPs localizados
189 em posições genômicas desconhecidas (n = 682) e em DNA mitocondrial (n = 3), foram

190 removidos. Marcadores com *Minor Allele Frequency* (MAF) menor que 0.01 (n = 2393), *Call*
 191 *Rate* menor que 0.95 (n = 4441) e desvio extremo do equilíbrio de Hardy-Weinberg
 192 ($P < 10^{-6}$, n = 8) também foram removidos. Além disso, uma amostra com *Call Rate* menor que
 193 0.90 foi eliminada, de modo que, após o controle de qualidade, restaram 388 amostras
 194 genotipadas e 46,714 SNPs. Embora apenas parte destas amostras seja referente às fêmeas com
 195 informação de prolificidade, os dados de SNPs de todos os animais genotipados foram
 196 utilizados para estimação de componentes de variância e valores genéticos genômicos.

197 **2.4 Análises genético-quantitativas**

198 Os componentes de variância e valores genéticos foram estimados via inferência
 199 Bayesiana, por meio de análises unicaracterísticas, com o uso do modelo limiar de
 200 repetibilidade com e sem inclusão de informações genômicas. O programa THRGIBBS1F90
 201 (Misztal et al., 2018) foi utilizado para estas análises. Para as estimativas da distribuição *a*
 202 *posteriori* dos componentes de variância, foi utilizado o programa POSTGIBBSF90 (Misztal
 203 et al., 2018). Uma cadeia de 500,000 ciclos foi utilizada, com descarte inicial (*burn-in*) de
 204 100,000 e intervalo de amostragem (*thinning interval*) a cada 100 ciclos, totalizando 4000
 205 amostras, a partir das quais as inferências foram realizadas.

206 O modelo limiar de repetibilidade utilizado pode ser representado matricialmente como:

$$207 \quad \mathbf{y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \mathbf{Z}\boldsymbol{\alpha} + \mathbf{W}pe + \mathbf{e}$$

208 em que: \mathbf{y} é o vetor de observações para a característica avaliada; $\boldsymbol{\beta}$ é o vetor de efeitos fixos
 209 (grupo contemporâneo e idade da fêmea ao parto como co-variável com efeitos linear e
 210 quadrático); $\boldsymbol{\alpha}$ é o vetor de efeitos genéticos aditivos diretos, em que $\boldsymbol{\alpha} \sim N(0, \mathbf{G})$, com $\mathbf{G} = \mathbf{A}\sigma_a^2$
 211 na abordagem baseada no pedigree e $\boldsymbol{\alpha} \sim N(0, \mathbf{H}\sigma_a^2)$, na abordagem genômica, em que σ_a^2 é a
 212 variância genética aditiva, \mathbf{A} é a matriz de numeradores de parentesco e \mathbf{H} é a matriz de
 213 parentesco que combina informações de parentesco baseadas no pedigree e genômicas; pe é o

214 efeito de ambiente permanente sobre a fêmea, de modo que $pe \sim N(0, \mathbf{I}\sigma_{pe}^2)$, onde \mathbf{I} é uma
 215 matriz identidade e σ_{pe}^2 representa a variância do efeito de ambiente permanente; \mathbf{X} é a matriz
 216 de incidência dos efeitos fixos; \mathbf{Z} é a matriz de incidência dos efeitos genéticos aditivos; \mathbf{W} é a
 217 matriz de incidência dos efeitos de ambiente permanente; e \mathbf{e} é o vetor de efeitos residuais, de
 218 modo que $\mathbf{e} \sim N(0, \mathbf{I}\sigma_e^2)$.

219 Para a inclusão de informação genômica nos modelos com utilização do método
 220 ssGBLUP, a inversa da matriz \mathbf{A} (\mathbf{A}^{-1}) foi substituída pela inversa da matriz \mathbf{H} (\mathbf{H}^{-1}), de modo
 221 que \mathbf{H}^{-1} foi calculada de acordo com Aguilar et al. (2010), como:

$$222 \quad \mathbf{H}^{-1} = \mathbf{A}^{-1} + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{G}^{-1} - \mathbf{A}_{22}^{-1} \end{bmatrix}$$

223 em que: \mathbf{A}^{-1} é a inversa da matriz de parentesco baseada na informação de pedigree; \mathbf{G}^{-1} é a
 224 inversa da matriz de parentesco genômico; e \mathbf{A}_{22}^{-1} é a inversa da matriz de parentesco baseada
 225 no pedigree para animais genotipados. Para o cálculo de \mathbf{G} , α e β foram fixados em 0.95 e 0.05,
 226 respectivamente. Estes são os valores padrão (*default*) do programa PREGSF90 (Misztal et al.,
 227 2018) para criar uma matriz \mathbf{G} ponderada como $0.95\mathbf{G}_b + 0.05\mathbf{A}_{22}$ (para evitar problemas de
 228 singularidade), em que \mathbf{G}_b foi criada usando o primeiro método descrito por VanRaden (2008),
 229 como:

$$230 \quad \mathbf{G}_b = \frac{(\mathbf{M} - \mathbf{P})(\mathbf{M} - \mathbf{P})'}{2 \sum_{j=1}^m p_j(1 - p_j)}$$

231 em que: \mathbf{M} é uma matriz com m colunas (m = total de marcadores) e n linhas (n = total de
 232 animais genotipados), que especifica quais alelos do marcador cada indivíduo herdou; e \mathbf{P} é
 233 uma matriz que contém a frequência do segundo alelo (p_j), expressa como $2p_j$. M_{ij} é assumido
 234 como 0 se o genótipo do indivíduo i para o SNP j é homocigoto para o primeiro alelo, 1 se o

235 genótipo é heterozigoto, e 2 se o genótipo é homozigoto para o segundo alelo. As frequências
236 alélicas observadas foram utilizadas para os cálculos referentes à matriz **G**.

237 **2.5 Parâmetros genéticos, estimação de tendências genéticas, acurácia teórica e correlação**
238 **de Spearman**

239 A herdabilidade (h^2), a proporção da variância fenotípica devida ao efeito de ambiente
240 permanente (pe^2) e a repetibilidade (r) foram calculadas, respetivamente, de acordo com as
241 fórmulas abaixo:

242 • $h^2 = \sigma_a^2 / \sigma_p^2$

243 • $pe^2 = \sigma_{pe}^2 / \sigma_p^2$

244 • $r = (\sigma_a^2 + \sigma_{pe}^2) / \sigma_p^2$

245 onde σ_a^2 : variância genética aditiva; σ_p^2 : variância fenotípica; e σ_{pe}^2 : variância do efeito de
246 ambiente permanente.

247 As tendências genéticas foram estimadas através dos valores genéticos preditos por
248 meio das metodologias BLUP e ssGBLUP. Foi realizada uma regressão linear dos valores
249 genéticos e genômicos estimados de todos os animais com informação de ano de nascimento,
250 em função do ano de nascimento do próprio animal, onde o coeficiente linear de regressão
251 representou o progresso genético anual para a característica prolificidade na população estudada
252 de ovinos da raça Santa Inês. Além disso, foram removidos no cálculo de tendência genética
253 50 animais, daqueles 1696 presentes na genealogia, por não possuírem data de nascimento
254 conhecida.

255 A acurácia teórica (Acc) dos valores genéticos e genômicos foi calculada utilizando o
256 erro padrão da predição (*standart error of the prediction*, SEP) de cada animal, estimado a partir
257 da inversa das equações de modelos mistos. A seguinte fórmula foi utilizada:

$$258 \quad Acc_i = 1 - \sqrt{(PEV_i/(\sigma_a^2))}$$

259 onde o SEP_i^2 equivale ao PEV (*prediction error variance*). SEP é o erro padrão da predição
 260 liberado na saída do programa BLUPF90 para o valor genético (genômico) estimado ([G]EBV)
 261 do animal i , para a característica prolificidade, e σ_a^2 é a variância genética aditiva da
 262 prolificidade.

263 O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para investigar a magnitude das
 264 diferenças de classificação dos animais, de acordo com os seus EBVs e GEBVs em análise
 265 unicaracterística. A correlação de Spearman é definida como:

$$266 \quad \rho = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

267 em que: ρ é o coeficiente de correlação de Spearman; d_i^2 é a diferença entre as ordenações; e n
 268 é o número de pares de ordenações.

269 3. Resultados

270 3.1 Estatísticas descritivas, estimativas de parâmetros genéticos, estimação de tendências 271 genéticas, acurácia teórica e correlação de Spearman

272 A prolificidade média no estudo foi de $1.39 \pm 0,56$ cordeiros/fêmea/parto, com um
 273 coeficiente de variação (CV) igual a 40.29% (Tabela 1). As herdabilidades estimadas (h^2) foram
 274 de 0.057 e 0.060, respectivamente, sem inclusão e com inclusão de informação genômica. O
 275 resultado da proporção da variância fenotípica devida ao efeito de ambiente permanente (pe^2)
 276 foi de 0.079 e 0.078 sem inclusão e com inclusão de informação genômica, respectivamente. O
 277 coeficiente de repetibilidade (r) estimado foi praticamente igual nas duas metodologias: 0.136
 278 sem inclusão de informação genômica e 0.138 com inclusão de dados genômicos. Para fins de
 279 comparação, as estimativas de herdabilidade e repetibilidade foram classificadas como de baixa

280 magnitude, quando os valores foram menores que 0.20, moderadas entre 0.20 e 0.40 e altas,
281 quando maiores que 0.40 (Darwati et al., 2010; Mota, 2010; Torres et al., 2020).

282 As tendências genéticas anuais estimadas a partir dos valores genéticos preditos pelos
283 métodos BLUP (0.00034) e ssGBLUP (0.00017), não foram significativas ($P > 0.05$) entre os
284 anos avaliados dentro da mesma metodologia (Tabela 2). Como se observa nas Figuras 1 e 2,
285 as tendências genéticas foram próximas a zero, indicando que não houve ganho genético para
286 prolificidade ao longo dos anos avaliados.

287 A acurácia teórica dos valores genéticos preditos com o uso do método ssGBLUP foi
288 10.77% maior do que as acurácias dos valores genéticos preditos pelo método BLUP
289 (Tabela 3).

290 As estimativas de correlação de Spearman entre as classificações dos animais de acordo
291 com o valor genético predito com o uso dos procedimentos BLUP e ssGBLUP, apresentaram
292 magnitude alta (0.90). Isto indica que a percentagem de mudança na posição dos animais, de
293 acordo com seus valores genéticos e genômicos, foi baixa (Figura 3).

294 **4. Discussão**

295 As características reprodutivas, geralmente, apresentam estimativas de herdabilidade de
296 baixa magnitude, que não favorecem a resposta à seleção fenotípica (Abdoli et al., 2016; de
297 Lima et al., 2020). A estimativa de herdabilidade sem inclusão de informação genômica
298 ($h^2 = 0.057$) e com inclusão de informação genômica ($h^2 = 0.060$) para prolificidade nesta
299 pesquisa, quando comparadas com outros estudos na raça Santa Inês, são menores. Por
300 exemplo, em estudos realizados por Balieiro et al. (2008) ($h^2 = 0.16$), Aguirre et al. (2017)
301 ($h^2 = 0.12$) e Amorim et al. (2018) ($h^2 = 0.10$), os autores verificaram uma herdabilidade para
302 prolificidade em ovinos Santa Inês maiores que no presente estudo. Porém, os resultados deste
303 estudo estão dentro da amplitude normal descrita por Ceyhan et al. (2009), Boujenane et al.

304 (2013) e Roshanfekar et al. (2015) em raças locais, de outros países (amplitude para h^2 de 0.035
305 a 0.090).

306 Para estimar os componentes de variância, Amorim et al. (2018) utilizaram um modelo
307 limiar de repetibilidade (análise unicaracterística) com registros fenotípicos de 1333 fêmeas,
308 das quais 576 foram genotipadas, e com 32,292 animais incluídos matriz de parentesco. Balieiro
309 et al. (2008) e Aguirre et al. (2017) também utilizaram um modelo de limiar de repetibilidade
310 em análise unicaracterística, não incorporaram informação genômica nos seus estudos, mas
311 incluíram uma quantidade de registros fenotípicos de fêmeas e de animais na matriz de
312 parentesco, consideravelmente maiores que nesta pesquisa. Isto pode explicar as diferenças
313 verificadas entre estimativas de herdabilidade disponíveis na literatura e as obtidas no presente
314 estudo.

315 As características reprodutivas, como a prolificidade, são grandemente influenciadas
316 por efeitos ambientais (Hansen e Shrestha, 1997; Canché et al., 2016). Nutrição e manejo
317 estritos (Petrovic et al., 2012), por exemplo, podem aumentar consideravelmente as estimativas
318 de herdabilidade para prolificidade. Neste sentido, uma baixa herdabilidade para esta
319 característica (<0.20) (Torres et al., 2020) é, provavelmente, devido à maior influência
320 proporcional dos efeitos ambientais (Rosati et al., 2002) e pouca variabilidade genética aditiva
321 por causa da sua expressão fenotípica discreta (Hill, 1985; Mohammadi et al., 2015;
322 Roshanfekar et al., 2015). Além disso, a prolificidade é limitada ao sexo e tem expressão tardia,
323 ou seja, só é expressa quando o animal atinge a maturidade sexual (Bolormaa et al., 2017;
324 Amaya et al., 2020) o que reduz a mudança genética por intervalo de geração.

325 Outro fenômeno que pode explicar a alta influência do ambiente na estimativa de
326 herdabilidade é que os dados foram coletados de rebanhos com sistemas de produção semi-
327 intensivos baseados em forragem durante todo o ano, com manejo e nutrição heterogêneos e
328 associados a uma alta pressão ambiental, relacionada com o clima intenso da região (McManus

329 et al., 2011; Aguirre et al., 2017). De fato, os sistemas de produção no Nordeste brasileiro estão
330 baseados, principalmente, em pastagem (Rajab et al., 1992; Ferraz e Felício, 2010). Nesta
331 região, o padrão de chuvas anual está dividido em duas temporadas: uma chuvosa que
332 usualmente começa em dezembro ou janeiro e finaliza em maio ou junho, e uma temporada
333 seca, que dura o resto do ano (da Silva, 2004). Em consequência, a quantidade e a qualidade da
334 forragem disponível para os animais, variam de acordo com a temporada e a distribuição da
335 precipitação.

336 O resultado para a proporção da variância fenotípica devida ao efeito de ambiente
337 permanente (pe^2), estimado nesta pesquisa, está de acordo com os estimados por Aguirre et al.
338 (2017) e Amorim et al., (2018). O valor de pe^2 foi ligeiramente maior que a estimativa de
339 herdabilidade. Isto indicou que, das causas permanentes de variação (variância genética aditiva
340 e efeitos permanentes de ambiente) dentro da variância fenotípica, os efeitos de ambiente
341 permanente (pe^2) tiveram uma maior contribuição à variância fenotípica da característica,
342 quando o valor de pe^2 é comparado com o valor dos efeitos genéticos aditivos diretos (h^2). Este
343 resultado poderia ilustrar que, para esta característica, os efeitos de ambiente permanente (como
344 as decisões sobre o manejo, nutrição, etc.), comuns a medidas repetidas do indivíduo, têm mais
345 importância que o contexto genético aditivo (Amorim et al., 2018); isto destaca a importância
346 da influência do ambiente permanente na expressão fenotípica desta característica na população
347 estudada de ovelhas Santa Inês. Além disso, este efeito de ambiente permanente pode ser
348 causado pelas constantes diferenças nas condições experimentadas pelos animais do rebanho
349 durante sua vida. Isto é, diferenças na qualidade dos territórios onde habitam ou por causa de
350 circunstâncias experimentadas por eles em uma etapa crítica da sua vida, por exemplo, durante
351 a gestação (Kruuk e Hadfield, 2007).

352 A repetibilidade pode ser definida como uma mensuração da intensidade da relação
353 entre desempenhos (valores fenotípicos) repetidos, tomados em momentos distintos da vida do

354 animal, para uma determinada característica em uma população (Fahmy, 1989; Roman et al.,
355 2000). Desta forma definida, a repetibilidade seria uma correlação entre registros de valores
356 fenotípicos repetidos (Dohm, 2002). Também deve ser considerado que a repetibilidade está
357 em função da herdabilidade e de pe^2 ($r = h^2 + pe^2$) (Mota, 2010; Yavarifard et al., 2015).

358 A repetibilidade para prolificidade obtida neste estudo ($r \approx 0.14$) é similar a outras
359 obtidas em raças locais em outros países (Ceyhan et al., 2009; Rashidi et al., 2011; Shariati et
360 al., 2018) e consideravelmente maior que as estimativas de herdabilidade calculadas nesta
361 pesquisa. Estas diferenças consideráveis entre herdabilidade e repetibilidade sugerem: (1) o
362 limite máximo das causas permanentes de variação é baixo, o que representa o limite máximo
363 do componente genético para a prolificidade. Portanto, como a repetibilidade determina o limite
364 máximo da herdabilidade (Martuscello et al., 2015), é esperado que o progresso genético desta
365 característica seja baixo (Montes-Vergara et al., 2017); e (2), como o coeficiente de
366 repetibilidade é substancialmente maior que a estimativa de herdabilidade, a prolificidade
367 neste estudo provavelmente está mais influenciada por uma combinação desconhecida de
368 efeitos genéticos não aditivos (como dominância e epistasia) e efeitos permanente de ambiente
369 (Boake, 1989; Wolf et al., 2008; Mohammadabadi and Sattayimokhtari, 2013; Jafaroghli et al.,
370 2019).

371 Como o coeficiente de repetibilidade, nesta pesquisa, é considerado de baixa magnitude
372 (<0.20) (Darwati et al., 2010), seria requerido de um considerável número de medições para
373 aumentar a acurácia de seleção (Martuscello et al., 2015; Montes-Vergara et al., 2017;
374 Jafaroghli et al., 2019); a acurácia de seleção é uma função da repetibilidade e o número de
375 registros (Yavarifard et al., 2015). Finalmente, um baixo coeficiente de repetibilidade e de pe^2
376 poderia indicar um considerável efeito de ambiente permanente sobre a prolificidade, na
377 população estudada (Abdoli et al., 2019).

378

379 Como a repetibilidade mede a correlação entre registros fenotípicos em distintos
380 momentos na vida do animal, a acurácia de seleção fenotípica para prolificidade no primeiro
381 parto deve ser baixa. Mota (2010) recomendou, para características reprodutivas, informações
382 de, no mínimo, dois ou três desempenhos por animal antes de decidir descarte. No entanto, esta
383 metodologia pode prejudicar o progresso genético, aumentando o intervalo de geração. Para
384 contornar esta situação, pode-se auxiliar a seleção utilizando os valores genéticos preditos a
385 partir das metodologias BLUP e ssGBLUP (Amaya et al., 2020), as quais podem oferecer
386 ganhos genéticos consideráveis, principalmente quando as características apresentam baixa
387 herdabilidade (Wang et al., 2012; Boichard et al., 2016). Especialmente a metodologia
388 ssGBLUP que, por sua acurácia e simplicidade de implementação (Aguilar et al., 2010), pode
389 estimar valores genômicos de animais que ainda não entraram na fase reprodutiva com melhor
390 acurácia seletiva, por exemplo. Isso resultaria em um intervalo de geração mais curto e, em
391 consequência, maior ganho genético por unidade de tempo; a inclusão de informação genômica
392 na seleção de animais para uma ou mais características desejáveis pode aumentar
393 consideravelmente a resposta à seleção de animais jovens ou que ainda não possuem
394 informações fenotípicas (Rupp et al., 2016).

395 Os resultados obtidos com esta pesquisa mostraram que o progresso genético para a
396 prolificidade em ovinos Santa Inês foi, praticamente, zero nas últimas três décadas avaliadas.
397 As estimativas de tendência genética, obtidas por meio dos valores genéticos preditos pelos
398 métodos BLUP e ssGBLUP, não apresentaram diferença aparente. O progresso genético
399 estimado pelo método ssGBLUP, quando comparado com o método BLUP, só apresentou uma
400 diferença de 0.00017 (Tabela 2). Valores extremamente baixos de tendências genéticas podem
401 ser consequência de esquemas de seleção ineficientes (se aplicados), em que as fêmeas e
402 machos de substituição não foram selecionados por seus valores genéticos, ou por algum
403 critério de seleção relacionado à prolificidade, mas sim por sua conformação fenotípica, com

404 baixa associação com características reprodutivas como a prolificidade; além disso, a baixa
405 herdabilidade para prolificidade dificulta ainda mais mudanças de ordem genética ao longo das
406 gerações (Boujenane et al., 2013; Baneh et al., 2020).

407 Parte deste cenário pode ser explicado porque o Brasil possui uma estrutura de criação
408 ovina que é composta, principalmente, de pequenos fazendeiros, os quais percebem a
409 ovinocultura como uma cultura secundária, assim como pelo desinteresse dos maiores grupos
410 de pesquisa em ovinos do Brasil (McManus et al., 2010), e o escasso investimento em
411 tecnologias (Lôbo, 2019). Por conta desses fatores, principalmente, os programas de
412 melhoramento genético dedicados a ovinos são escassos no Brasil e, em consequência, a
413 aplicação de critérios de seleção genética e provas zootécnicas também são quase inexistentes
414 (Lôbo et al., 2005, 2019; Hermuche et al., 2013).

415 O presente estudo evidenciou que os métodos utilizados, até o presente momento, não
416 têm sido eficientes para melhorar a capacidade reprodutiva da raça Santa Inês na sub-região
417 Meio-Norte do Brasil. Baixa herdabilidade para prolificidade indica que para obter um reduzido
418 progresso genético, utilizando métodos tradicionais baseados em seleção fenotípica para padrão
419 racial ou características morfológicas, exigirá muito tempo (Ibtisham et al., 2017; Abdoli et al.,
420 2019; Amaya et al., 2020). A melhoria dos fatores ambientais como a infraestrutura, nutrição,
421 manejo e as estratégias de bem-estar animal poderiam apresentar boa eficiência, aparentemente,
422 para aumentar a habilidade reprodutiva no curto prazo (Hansen e Shrestha, 1997; Petrovic et
423 al., 2012). Porém, as mudanças potenciais que se poderiam obter por manejo e nutrição são
424 afetadas pelas condições ambientais, particularmente, em condições extensivas (Montossi et al.,
425 2013).

426 Por outro lado, aumentar os custos em nutrição, infraestrutura e mão de obra para a
427 criação de ovinos em uma fazenda, em algumas partes do Brasil (Raineri et al., 2015),
428 aparentemente, não é uma opção viável em um futuro próximo, especialmente no Nordeste

429 brasileiro onde os ovinocultores destacam por seus sistemas extensivos ou semi-intensivos (de
430 Figueiredo Guilherme et al., 2017; Carvalho et al., 2020), localizados maiormente em áreas
431 rurais e que produzem, principalmente, carne com relativo baixo investimento e nível
432 tecnológico (Hermuche et al., 2013; de Figueiredo Guilherme et al., 2017). Em contraste, as
433 melhorias genéticas das características reprodutivas são permanentes, cumulativas e
434 sustentáveis (Montossi et al., 2013; Berry et al., 2017). Portanto, para aumentar as
435 características desejáveis, é recomendado que a seleção seja baseada nos EBVs, usando a
436 metodologia BLUP (Ibtisham et al., 2017). Um estudo realizado por Haile et al. (2020) indicou
437 que é possível atingir tendências genéticas positivas e significativas para prolificidade,
438 implementado uma estrutura de seleção, utilizando genética quantitativa e baseando-se em
439 seleção dos melhores reprodutores, utilizando a metodologia BLUP.

440 Apesar de ser pouco, o aumento na acurácia obtida para prolificidade com uso da
441 metodologia ssGBLUP, neste estudo, indicou maior confiabilidade deste procedimento e,
442 portanto, uma melhor predição do desempenho dos futuros reprodutores. A acurácia dos valores
443 genéticos e genômicos depende de parâmetros como a herdabilidade, o número de animais na
444 população de referência (Ibtisham et al., 2017; Guarini et al., 2018) e o número de registros
445 (Yavarifard et al., 2015). Além disso, pode ser inferido que uma possível causa de este baixo
446 ganho em acurácia, neste estudo, é que os coeficientes de repetibilidade são consideravelmente
447 maiores que as estimativas de herdabilidade, em ambos casos sem inclusão e com inclusão de
448 informação genômica, e é sabido que a acurácia aumenta pouco quando a repetibilidade é
449 substancialmente maior que a herdabilidade. A razão trás disso é que um coeficiente de
450 repetibilidade maior à estimativa de herdabilidade pode indicar que a similaridade entre as
451 observações de uma característica, em um indivíduo, é devida a efeitos não transmissíveis, de
452 ambiente permanente e fatores não aditivos (Toghiani, 2012).

453 Com o uso tecnologias genômicas, como os chips de genotipagem e o método
454 ssGBLUP, os progressos genéticos podem ser mais rápidos e consistentes (Hidalgo et al.,
455 2020), por causa da maior acurácia proporcionada por este método, quando comparada com o
456 BLUP baseado no pedigree (Tsuruta, 2017; Mehrban et al., 2019). Porém, a falta de
457 investimento em pesquisa e o baixo alcance das investigações podem prejudicar este cenário
458 idealista.

459 **5. Conclusões**

460 A característica prolificidade apresentou herdabilidade de baixa magnitude. Desta
461 forma, baixa eficiência na resposta a seleção é esperada para esta característica quando a seleção
462 considerar apenas a informação fenotípica e de pedigree, na população em estudo.

463 As tendências genéticas estimadas para a característica prolificidade sugerem que a
464 seleção praticada na raça Santa Inês não promoveu progresso genético nos rebanhos estudados.
465 Portanto, para aumentar o progresso genético desta característica na raça Santa Inês, a seleção
466 de reprodutores deverá ser feita com auxílio da genética e da genômica, a partir do mérito
467 genético dos animais.

468 Este resultado reforça a necessidade de rever a importância da prolificidade nos critérios
469 de seleção dentro de rebanhos e uma maior atenção em programas de melhoramento de ovinos
470 Santa Inês, devido à importância econômica dessa característica.

471 **Declaração de conflito de interesse**

472 Os autores declaram que não há conflito de interesse.

473 **Financiamento**

474 A presente pesquisa foi parcialmente financiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento
475 de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES), a qual outorgou uma bolsa de mestrado ao

476 primeiro autor. O Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Ciência Animal (INCT-CA),
477 o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Universidade
478 Federal do Piauí e à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e
479 Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) concederam suporte financeiro para o genotipagem dos
480 animais.

481 **Agradecimentos**

482 Os autores agradecem o suporte recebido para a coleta de dados fenotípicos,
483 provenientes dos criadores de ovinos Santa Inês, nos estados do Maranhão e Piauí, e à Empresa
484 Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) Meio-Norte.

485 **Referências**

486 Abdoli, R., Zamani, P., Mirhoseini, S., Ghavi Hossein-Zadeh, N., Nadri, S., 2016. A review on
487 prolificacy genes in sheep. *Reprod. Domest. Anim.* 51, 631–637.
488 <https://doi.org/10.1111/rda.12733>

489 Abdoli, R., Zamani, P., Mirhoseini, S.Z., Hossein-Zadeh, N.G., Almasi, M., 2019. Genetic
490 parameters and trends for litter size in Markhoz goats. *Rev. Colomb. Ciencias Pecu.* 32,
491 58–63. <https://doi.org/10.17533/udea.rccp.v32n1a07>

492 Aguilar, I., Misztal, I., Johnson, D.L., Legarra, A., Tsuruta, S., Lawlor, T.J., 2010. Hot topic:
493 A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for
494 genetic evaluation of Holstein final score. *J. Dairy Sci.* 93, 743–752.
495 <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2730>

496 Aguilar, I., Misztal, I., Tsuruta, S., Wiggans, G.R., Lawlor, T.J., 2011. Multiple trait genomic
497 evaluation of conception rate in Holsteins. *J. Dairy Sci.* 94, 2621–2624.
498 <https://doi.org/10.3168/jds.2010-3893>

- 499 Aguirre, E., Mattos, E., Barreto Neto, A., Ferraz, J., 2017. Genetic parameters and genetic
500 trends for reproductive traits of Santa Ines sheep kept in extensive environments in
501 Brazil. *J. Anim. Sci. Livest. Prod.* 01, 1–7. <https://doi.org/10.21767/2577-0594.100009>
- 502 Amaya, A., Martínez, R., Cerón-Muñoz, M., 2020. Genetic evaluations in cattle using the
503 single-step genomic best linear unbiased predictor. *Cienc. Tecnol. Agropecu.* 21, 1–13.
504 https://doi.org/10.21930/rcta.vol21_num1_art:1548
- 505 Amorim, S.T., Kluska, S., Berton, M.P., de Lemos, M.V.A., Peripolli, E., Stafuzza, N.B.,
506 Martin, J.F., Álvarez, M.S., Gaviña, B.V., Toro, M.A., Banchemo, G., Oliveira, P.S.,
507 Grigoletto, L., Eler, J.P., Baldi, F., Ferraz, J.B.S., 2018. Genomic study for maternal
508 related traits in Santa Inês sheep breed. *Livest. Sci.* 217, 76–84.
509 <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2018.09.011>
- 510 Balieiro, J.C. de C., Figueiredo, C.L., Pedrosa, V.B., Mattos, E.C. de, Balieiro, C. de C., Eler,
511 J.P., Ferraz, J.B.S., Pinto, L.F.B., 2008. Estimativas de componentes de (co)variância
512 para fertilidade ao parto e número de cordeiros nascidos ao parto em ovinos da raça
513 Santa Inês utilizando modelos de limiar, in: VII Simpósio Brasileiro de Melhoramento
514 Animal. São Carlos, SP, pp. 1–4
- 515 Baneh, H., Ahmadpanah, J., Mohammadi, Y., 2020. Genetic analysis of reproductive
516 characteristics in Iran-Black sheep. *Acta Sci. Anim. Sci.* 42, 1–8.
517 <https://doi.org/10.4025/actascianimsci.v42i1.47380>
- 518 Berry, D.P., Conroy, S., Pabiou, T., Cromie, A.R., 2017. Animal breeding strategies can
519 improve meat quality attributes within entire populations. *Meat Sci.* 132, 6–18.
520 <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2017.04.019>
- 521 Boake, C.R.B., 1989. Repeatability: Its role in evolutionary studies of mating behavior. *Evol.*
522 *Ecol.* 3, 173–182. <https://doi.org/10.1007/BF02270919>

- 523 Boichard, D., Ducrocq, V., Croiseau, P., Fritz, S., 2016. Genomic selection in domestic animals:
524 Principles, applications and perspectives. *Comptes Rendus - Biol.* 339, 274–277.
525 <https://doi.org/10.1016/j.crv.2016.04.007>
- 526 Bolormaa, S., Brown, D.J., Swan, A.A., van der Werf, J.H.J., Hayes, B.J., Daetwyler, H.D.,
527 2017. Genomic prediction of reproduction traits for Merino sheep. *Anim. Genet.* 48,
528 338–348. <https://doi.org/10.1111/age.12541>
- 529 Boujenane, I., Chikhi, A., Sylla, M., Ibelbachyr, M., 2013. Estimation of genetic parameters
530 and genetic gains for reproductive traits and body weight of D'man ewes. *Small Rumin.*
531 *Res.* 113, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2013.02.009>
- 532 Canché, J.E.T., Monforte, J.G.M., Correa, J.C.S., 2016. Environmental effects on productive
533 and reproductive performance of Pelibuey ewes in Southeastern México. *J. Appl. Anim.*
534 *Res.* 44, 508–512. <https://doi.org/10.1080/09712119.2015.1102730>
- 535 Carvalho, J.S., Silva, T.R. da, Santos, P.V. de M., Almeida, F.F., Jesus, T.K.S. de Rizzo, H.,
536 2020. Characterization of goat and sheep production in the state of Sergipe, Northeast
537 of Brazil. *Acta Vet. Bras.* 14, 121–131. <https://doi.org/10.21708/avb.2020.14.2.9247>
- 538 Ceyhan, A., Sezenler, T., Erdoğan, İ., 2009. The estimation of variance components for
539 prolificacy and growth traits of Sakız sheep. *Livest. Sci.* 122, 68–72.
540 <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2008.07.030>
- 541 Christensen, O.F., Lund, M.S., 2010. Genomic prediction when some animals are not
542 genotyped. *Genet. Sel. Evol.* 42, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-42-2>
- 543 da Silva, V.D.P.R., 2004. On climate variability in Northeast of Brazil. *J. Arid Environ.* 58,
544 575–596. <https://doi.org/10.1016/j.jaridenv.2003.12.002>

- 545 Darwati, S., Martojo, H., Sumantri, C., Sihombing, D.T.H., Mardiasuti, A., 2010. Productivity,
546 repeatability of productive and reproductive traits of local pigeon. J. Indones. Trop.
547 Anim. Agric. 35, 268–274. <https://doi.org/10.14710/jitaa.35.4.268-274>
- 548 de Figueiredo Guilherme, R., De Farias, D.A., Alves, J.R.A., Da Costa, D.F., Pinheiro, R.R.,
549 Alves, F.S.F., De Azevedo, S.S., Alves, C.J., 2017. Characterization and typology of
550 sheep and goat production systems in the State of Paraíba, a semi-arid region of
551 northeastern Brazil. Semin. Agrar. 38, 2163–2178. [https://doi.org/10.5433/1679-
552 0359.2017v38n4p2163](https://doi.org/10.5433/1679-0359.2017v38n4p2163)
- 553 de Lima, L.G., de Souza, N.O.B., Rios, R.R., de Melo, B.A., dos Santos, L.T.A., Silva, K. de
554 M., Murphy, T.W., Fraga, A.B., 2020. Advances in molecular genetic techniques
555 applied to selection for litter size in goats (*Capra hircus*): a review. J. Appl. Anim. Res.
556 48, 38–44. <https://doi.org/10.1080/09712119.2020.1717497>
- 557 Dohm, M.R., 2002. Repeatability estimates do not always set an upper limit to heritability.
558 Funct. Ecol. 16, 273–280. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2435.2002.00621.x>
- 559 Fahmy, M.H., 1989. Repeatability of ovulation rate, number of lambs born and ova loss in
560 sheep with different ovulation rates. Can. J. Anim. Sci. 69, 307–314.
561 <https://doi.org/10.4141/cjas89-034>
- 562 Ferraz, J.B.S., Felício, P.E. de, 2010. Production systems - An example from Brazil. Meat Sci.
563 84, 238–243. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2009.06.006>
- 564 Guarini, A.R., Lourenco, D.A.L., Brito, L.F., Sargolzaei, M., Baes, C.F., Miglior, F., Misztal,
565 I., Schenkel, F.S., 2018. Comparison of genomic predictions for lowly heritable traits
566 using multi-step and single-step genomic best linear unbiased predictor in Holstein
567 cattle. J. Dairy Sci. 101, 8076–8086. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14193>

- 568 Haile, A., Getachew, T., Mirkena, T., Duguma, G., Gizaw, S., Wurzinger, M., Soelkner, J.,
569 Mwai, O., Dessie, T., Abebe, A., Abate, Z., Jembere, T., Rekik, M., Lobo, R.N.B.,
570 Mwacharo, J.M., Terfa, Z.G., Kassie, G.T., Mueller, J.P., Rischkowsky, B., 2020.
571 Community-based sheep breeding programs generated substantial genetic gains and
572 socioeconomic benefits. *Animal* 1–9. <https://doi.org/10.1017/S1751731120000269>
- 573 Hanford, K.J., Van Vleck, L.D., Snowden, G.D., 2003. Estimates of genetic parameters and
574 genetic change for reproduction, weight, and wool characteristics of Targhee sheep.
575 *Livest. Sci.* 81, 630–640. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2005.11.002>
- 576 Hanford, K.J., Van Vleck, L.D., Snowden, G.D., 2006. Estimates of genetic parameters and
577 genetic trend for reproduction, weight, and wool characteristics of Polypay sheep.
578 *Livest. Sci.* 102, 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2005.11.002>
- 579 Hansen, C., Shrestha, J.N.B., 1997. Estimates of genetic and phenotypic correlations for ewe
580 productivity traits of three breeds under 8-month breeding cycles and artificial rearing
581 of lambs. *Small Rumin. Res.* 24, 185–194. [https://doi.org/10.1016/S0921-](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(98)00117-5)
582 [4488\(98\)00117-5](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(98)00117-5)
- 583 Hermuche, P.M., Maranhão, R.L.A., Guimarães, R.F., De Carvalho Júnior, O.A., Gomes,
584 R.A.T., Paiva, S.R., McManus, C., 2013. Dynamics of sheep production in Brazil.
585 *ISPRS Int. J. Geo-Information* 2, 665–679. <https://doi.org/10.3390/ijgi2030665>
- 586 Hidalgo, J., Tsuruta, S., Lourenco, D., Masuda, Y., Huang, Y., Gray, K.A., Misztal, I., 2020.
587 Changes in genetic parameters for fitness and growth traits in pigs under genomic
588 selection. *J. Anim. Sci.* 98, 1–12. <https://doi.org/10.1093/jas/skaa032>
- 589 Hill, W.G., 1985. Genetics of reproduction in sheep, in: Land, R.B., Robinson, D.W. (Eds.),
590 *Genetics of Reproduction in Sheep*. Garden City Press, England, pp. 319–331.
591 [https://doi.org/10.1016/0378-4320\(86\)90125-9](https://doi.org/10.1016/0378-4320(86)90125-9)

- 592 Ibtisham, F., Zhang, L., Xiao, M., An, L., Ramzan, M.B., Nawab, A., Zhao, Y., Li, G., Xu,
593 Y.M., 2017. Genomic selection and its application in animal breeding. *Thai J. Vet. Med.*
594 47, 301–310
- 595 Jafaroghli, M., Safari, A., Shadparvar, A.A., Mansoori Yarahmadi, N., 2019. Genetic analysis
596 of ewe productivity traits in Baluchi sheep. *Iran. J. Appl. Anim. Sci.* 9, 651–657
- 597 Kruuk, L.E.B., Hadfield, J.D., 2007. How to separate genetic and environmental causes of
598 similarity between relatives. *J. Evol. Biol.* 20, 1890–1903.
599 <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2007.01377.x>
- 600 Lôbo, R.N.B., Vilella, L.C.V., Facó, O., 2005. Programas de Melhoramento Genético de
601 Caprinos e Ovinos: Importância Prática, in: I Simpósio de Caprinos e Ovinos da Escola
602 de Veterinária da UFMG. pp. 1–10
- 603 Lôbo, R.N.B., Pereira, I.D.C., Facó, O., McManus, C.M., 2011. Economic values for
604 production traits of Morada Nova meat sheep in a pasture based production system in
605 semi-arid Brazil. *Small Rumin. Res.* 96, 93–100.
606 <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2011.01.009>
- 607 Lôbo, R.N.B., 2019. Opportunities for investment into small ruminant breeding programmes in
608 Brazil. *J. Anim. Breed. Genet.* 136, 313–318. <https://doi.org/10.1111/jbg.12396>
- 609 Martuscello, J.A., dos Santos Braz, T.G., Jank, L., da Cunha, D. de N.F.V., da Silva Lima, B.P.,
610 de Oliveira, L.P., 2015. Repeatability and phenotypic stabilization of *Panicum*
611 maximum accessions. *Acta Sci. - Anim. Sci.* 37, 15–21.
612 <https://doi.org/10.4025/actascianimsci.v37i1.23206>

- 613 Matilainen, K., Strandén, I., Aamand, G.P., Mäntysaari, E.A., 2018. Single step genomic
614 evaluation for female fertility in Nordic Red dairy cattle. *J. Anim. Breed. Genet.* 135,
615 337–348. <https://doi.org/10.1111/jbg.12353>
- 616 McManus, C., Paiva, S.R., De Araújo, R.O., 2010. Genética e melhoramento de ovinos no
617 Brasil. *Rev. Bras. Zootec.* 39, 236–246. [https://doi.org/10.1590/S1516-](https://doi.org/10.1590/S1516-35982010001300026)
618 [35982010001300026](https://doi.org/10.1590/S1516-35982010001300026)
- 619 McManus, C., Louvandini, H., Do, T., Paim, P., Martins, R.S., Otávio, J., Barcellos, J.,
620 Cardoso, C., Guimarães, R.F., Santana, O.A., 2011. The challenge of sheep farming in
621 the tropics: aspects related to heat tolerance. *R. Bras. Zootec* 40, 107–120
- 622 Mehrban, H., Lee, D.H., Naserkheil, M., Moradi, M.H., Ibáñez-Escriche, N., 2019. Comparison
623 of conventional BLUP and single-step genomic BLUP evaluations for yearling weight
624 and carcass traits in Hanwoo beef cattle using single trait and multi-trait models. *PLoS*
625 *One* 14, 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223352>
- 626 Meyer, K., Tier, B., Swan, A., 2018. Estimates of genetic trend for single-step genomic
627 evaluations. *Genet. Sel. Evol.* 50, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12711-018-0410-1>
- 628 Misztal, I., Tsuruta, S., Lourenco, D., Aguilar, I., Legarra, A., Vitezica, Z., 2018. Manual for
629 BLUPF90 family of programs, Athens, USA
- 630 Misztal, I., Lourenco, D., Legarra, A., 2020. Current status of genomic evaluation. *J. Anim.*
631 *Sci.* 98, 1–14. <https://doi.org/10.1093/jas/skaa101>
- 632 Mohammadi, K., Abdollahi-Arpanahi, R., Amraei, F., Mohamadi, E.M., Rashidi, A., 2015.
633 Genetic parameter estimates for growth and reproductive traits in Lori sheep. *Small*
634 *Rumin. Res.* 131, 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2015.07.029>

- 635 Mohammadabadi, M.R., Sattayimokhtari, R., 2013. Estimation of (co) variance components of
636 ewe productivity traits in Kermani sheep. *Slovak J. Anim. Sci.* 46, 45–51
- 637 Montes-Vergara, D., Ossa-V., J. de la, Perez-Cordero, A., 2017. Estimates of the Repeatability
638 for Growth Characteristics in Colombian Hair Sheep. *Indian J. Sci. Technol.* 11, 1–5.
639 <https://doi.org/10.17485/ijst/2018/v11i46/137540>
- 640 Montossi, F., Font-i-Furnols, M., del Campo, M., San Julián, R., Brito, G., Sañudo, C., 2013.
641 Sustainable sheep production and consumer preference trends: Compatibilities,
642 contradictions, and unresolved dilemmas. *Meat Sci.* 95, 772–789.
643 <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2013.04.048>
- 644 Morais, O.R., Madalena, F.E., 2006. Economic Values for Production Traits in Santa Inês
645 Sheep, in: 8th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production. Belo
646 Horizonte, MG, Brazil, pp. 1–4
- 647 Mota, M.D.S., 2010. Parâmetros genéticos – Repetibilidade. *Publicações em Med. Veterinária*
648 *e Zootec. (PUBVET)*. 4, 1–16
- 649 Notter, D.R., 2008. Genetic aspects of reproduction in sheep. *Reprod. Domest. Anim.* 43, 122–
650 128. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2008.01151.x>
- 651 Olivier, J.J., Cloete, S.W.P., Schoeman, S.J., Muller, C.J.C., 2005. Performance testing and
652 recording in meat and dairy goats. *Small Rumin. Res.* 60, 83–93.
653 <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2005.06.022>
- 654 Petrovic, M., Caro-Petrovic, V., Ruzic-Muslic, D., Maksimovic, N., Ilic, Z., Milosevic, B.,
655 Stojkovic, J., 2012. Some important factors affecting fertility in sheep. *Biotechnol.*
656 *Anim. Husb.* 28, 517–528. <https://doi.org/10.2298/bah1203517p>

- 657 Raineri, C., Nunes, B.C.P., Gameiro, A.H., 2015. Technological characterization of sheep
658 production systems in Brazil. *Anim. Sci. J.* 86, 476–485.
659 <https://doi.org/10.1111/asj.12313>
- 660 Rajab, M.H., Cartwright, T.C., Dahm, P.F., Figueiredo, E.A., 1992. Performance of three
661 tropical hair sheep breeds. *J. Anim. Sci.* 70, 3351–3359.
662 <https://doi.org/10.2527/1992.70113351x>
- 663 Rashidi, A., Mokhtari, M.S., Esmailzadeh, A.K., Asadi Fozi, M., 2011. Genetic analysis of
664 ewe productivity traits in Moghani sheep. *Small Rumin. Res.* 96, 11–15.
665 <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2010.11.001>
- 666 Roman, R.M., Wilcox, C.J., Martin, F.G., 2000. Estimates of repeatability and heritability of
667 productive and reproductive traits in a herd of Jersey cattle. *Genet. Mol. Biol.* 23, 113–
668 119. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572000000100021>
- 669 Rosati, A., Mousa, E., Van Vleck, L.D., Young, L.D., 2002. Genetic parameters of reproductive
670 traits in sheep. *Small Rumin. Res.* 43, 65–74. [https://doi.org/10.1016/S0921-
671 4488\(01\)00256-5](https://doi.org/10.1016/S0921-4488(01)00256-5)
- 672 Roshanfekar, H., Berg, P., Mohammadi, K., Mohamadi, M., 2015. Genetic parameters and
673 genetic gains for reproductive traits of Arabi sheep. *Biotechnol. Anim. Husband.* 31, 23–
674 36. <https://doi.org/10.2298/bah1501023r>
- 675 Rupp, R., Mucha, S., Larroque, H., McEwan, J., Conington, J., 2016. Genomic application in
676 sheep and goat breeding. *Anim. Front.* 6, 39–44. <https://doi.org/10.2527/af.2016-0006>
- 677 Safari, E., Fogarty, N.M., Gilmour, A.R., 2005. A review of genetic parameter estimates for
678 wool, growth, meat and reproduction traits in sheep. *Livest. Prod. Sci.* 92, 271–289.
679 <https://doi.org/10.1016/j.livprodsci.2004.09.003>

- 680 Shariati, M.M., Zerehdaran, S., Pourbayramian, F., Hasanvand, S., Mohammadi, K., 2018.
681 Genetic evaluation of survival and productivity traits in arman crossbred sheep. *Rev.*
682 *Colomb. Ciencias Pecu.* 31, 83–92. <https://doi.org/10.17533/udea.rccp.v31n2a01>
- 683 Toghiani, S., 2012. Quantitative Genetic Application in the Selection Process for Livestock
684 Production. *Livest. Prod.* 3–32. <https://doi.org/10.5772/51027>
- 685 Torres, T.S., Sena, L.S., Santos, G.V. dos, Figueiredo Filho, L.A.S., Barbosa, B.L., Sousa
686 Júnior, A., Britto, F.B., Sarmiento, J.L.R., 2020. Genetic evaluation of sheep for
687 resistance to gastrointestinal nematodes and body size including genomic information.
688 *Asian-Australasian J. Anim. Sci.* 00, 1–9. <https://doi.org/10.5713/ajas.19.0816>
- 689 Tsuruta, S., 2017. Genetic Selection on Animals using Pedigree, Phenotypic, and Genomic
690 Information. *Jap. Fish. Res. Edu. Agen.* 41–46
- 691 VanRaden, P.M., 2008. Efficient Methods to Compute Genomic Predictions. *J. Dairy Sci.* 91,
692 4414–4423. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0980>
- 693 Wang, H., Misztal, I., Aguilar, I., Legarra, A., Muir, W.M., 2012. Genome-wide association
694 mapping including phenotypes from relatives without genotypes. *Genet. Res. (Camb).*
695 94, 73–83. <https://doi.org/10.1017/S0016672312000274>
- 696 Wolf, B.T., McBride, S.D., Lewis, R.M., Davies, M.H., Haresign, W., 2008. Estimates of the
697 genetic parameters and repeatability of behavioural traits of sheep in an arena test. *Appl.*
698 *Anim. Behav. Sci.* 112, 68–80. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2007.07.011>
- 699 Yavarifard, R., Hossein-Zadeh, N.G., Shadparvar, A.A., 2015. Estimation of genetic
700 parameters for reproductive traits in Mehraban sheep. *Czech J. Anim. Sci.* 60, 281–288.
701 <https://doi.org/10.17221/8242-CJAS>

Tabela 1. Estatística descritiva e estimativas de parâmetros genéticos para prolificidade na raça Santa Inês sem inclusão e com inclusão de informação genômica

Característica	N	Média ± DP	CV (%)	σ_a^2	σ_{pe}^2	σ_e^2	σ_p^2	h^2	pe^2	r
Prolificidade	1584	1.39 ± 0.56	40.29	0.071 ^a	0.099 ^a	1.077 ^a	1.247 ^a	0.057 ^a	0.079 ^a	0.136 ^a
				0.075 ^b	0.098 ^b	1.077 ^b	1.250 ^b	0.060 ^b	0.078 ^b	0.138 ^b

DP: desvio padrão; **CV:** coeficiente de variação; σ_a^2 : variância genética aditiva direta; σ_{pe}^2 : variância de ambiente permanente; σ_e^2 : variância residual; σ_p^2 : variância fenotípica; h^2 : herdabilidade; pe^2 : proporção da variância fenotípica devida ao efeito de ambiente permanente; r : coeficiente de repetibilidade; ^avalores obtidos sem inclusão de informação genômica; ^bvalores obtidos com inclusão de informação genômica, considerando cromossomos autossômicos e sexuais

Tabela 2. Tendências genéticas estimadas com uso dos procedimentos BLUP e ssGBLUP para prolificidade na raça Santa Inês

Metodologia	Tendência genética anual	Erro padrão	P-valor ^a
BLUP	0.00034	0.0002181	0.132
ssGBLUP	0.00017	0.0002348	0.466

BLUP: *Best Linear Unbiased Predictor*; **ssGBLUP:** *single-step Genomic Best Linear Unbiased Predictor*; ^aP>0.05: valor não significativo entre os anos avaliados dentro da mesma metodologia

Tabela 3. Estimativas de acurácia teórica para valores genéticos obtidos para prolificidade em ovinos da raça Santa Inês com uso de diferentes métodos

Metodologia	Acurácia	Ganho em acurácia com uso de informação genômica	Ganho em acurácia (%)
BLUP	0.0390	–	–
ssGBLUP	0.0432	0.0042	10.77

BLUP: *Best Linear Unbiased Predictor*; **ssGBLUP:** *single-step Genomic Best Linear Unbiased Predictor*

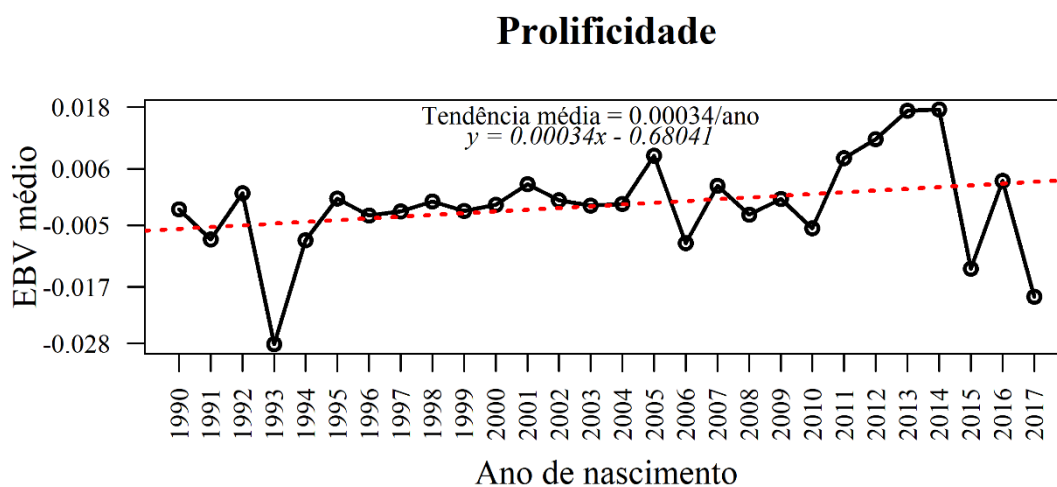


Figura 1. Tendência genética para prolificidade obtida a partir de valores genéticos estimados (EBV) na avaliação genética tradicional pelo método BLUP para a população de ovinos Santa Inês em estudo

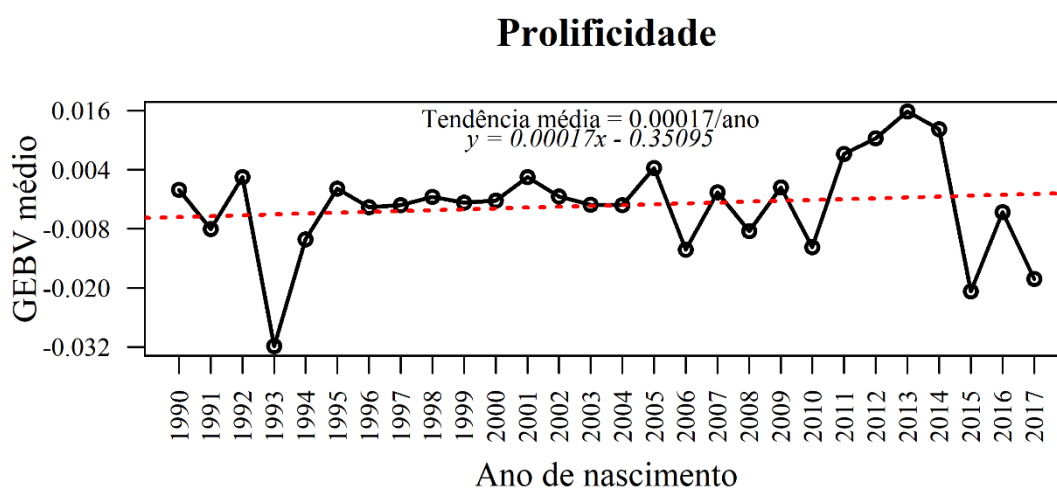


Figura 2. Tendência genética para prolificidade obtida a partir de valores genéticos genômicos (GEBV) estimados pelo método single-step GBLUP para a população de ovinos Santa Inês em estudo, com utilização de informações de SNPs presentes em cromossomos autossômicos e sexuais

Correlação de Spearman

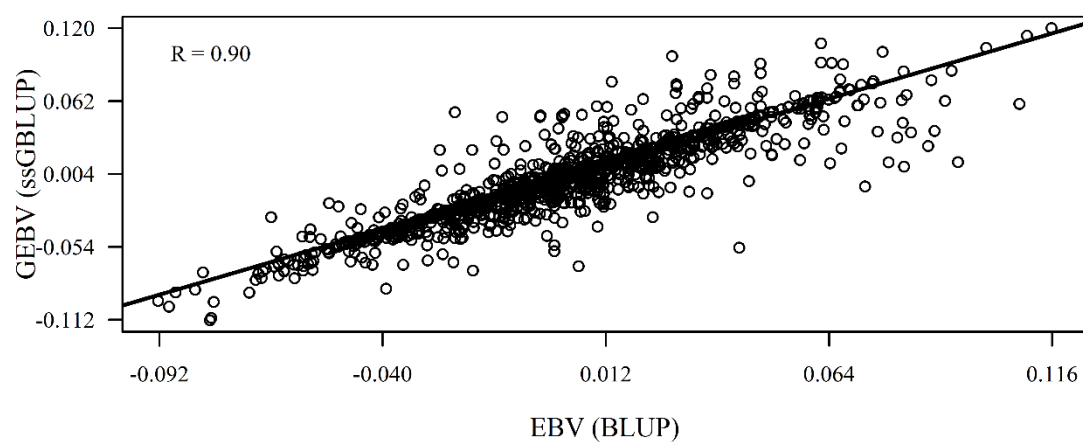


Figura 3. Correlação de Spearman de valores genéticos para prolificidade em ovinos da raça Santa Inês estimados com uso dos métodos BLUP e ssGBLUP. EBV: Valor genético estimado; GEBV: Valor genético genômico estimado; R: Correlação de rank; $\text{Corr (G)EBV} = 0.90192$

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A quantidade de informações fenotípicas e genômicas utilizadas neste estudo foram relativamente menores em relação a alguns estudos sobre prolificidade em outras raças ovinas. No entanto, os resultados mostram-se satisfatórios e consistentes para o propósito desta pesquisa. Os genes identificados nas regiões associadas à prolificidade, em autossomos e alossomos, poderão ser utilizados para o melhor entendimento dos mecanismos genéticos que influenciam esse fenótipo em ovinos. Além disso, as regiões candidatas identificadas poderão ajudar a identificar animais com maior aptidão para prolificidade em condições tropicais e, em consequência, aumentar a produtividade da raça Santa Inês.

De acordo com os resultados desta pesquisa e com base na literatura consultada, foi verificado que a melhoria genética para prolificidade tem sido pouco levada em consideração na raça Santa Inês. Portanto, é importante que iniciativas direcionadas ao melhoramento genético para prolificidade sejam incentivadas, pois esta é uma característica com alto valor e importância dentro de um sistema de produção de carne e deveria ser uma das prioridades dentro de qualquer programa de melhoramento genético ou processo seletivo dentro de rebanhos. Programas de melhoramento genético simples, porém efetivos, e ao alcance dos pequenos produtores, principalmente, poderiam auxiliar a incrementar a herdabilidade para esta característica e, como consequência, aumentar o efetivo do rebanho ovino em todo o território nacional e a oferta de carne ovina para o mercado consumidor.

No Brasil, ainda são escassos os estudos que utilizam informação genômica para a estimação de parâmetros genéticos, tendência genética e identificação de regiões genômicas relacionadas a características maternas em ovinos. Portanto, a continuação de pesquisas relacionadas com prolificidade utilizando informação genômica é altamente recomendada. Além disso, se recomenda incrementar a quantidade de dados fenotípicos e genômicos provenientes de animais da raça Santa Inês, com o intuito de obter resultados mais robustos que auxiliem a avaliar de forma mais acurada o mérito e desempenho genéticos dos animais candidatos a reprodução. Com isso, espera-se que o presente trabalho possa alcançar os interessados no melhoramento genético de ovinos da raça Santa Inês, assim como lhes mostrar a importância e necessidade da melhoria genética para prolificidade nesta raça e incentivá-los a investirem em iniciativas neste sentido.

ANEXOS

ANEXO A – Etapas para análise genômica

Resumo das principais etapas dos procedimentos utilizados no presente estudo, com base no **Manual dos programas BLUPF90** disponível no seguinte link: http://nce.ads.uga.edu/wiki/lib/exe/fetch.php?media=blupf90_all7.pdf e no tutorial **Introduction to BLUPF90 suite programs Standard Edition**, disponível em http://nce.ads.uga.edu/wiki/lib/exe/fetch.php?media=tutorial_blupf90.pdf.

➤ Exemplos de preparação dos arquivos de entrada* para análise de dados genômicos

- Formato do arquivo de pedigree

Animal	Father	Mother	Col 1	Col 2
C149922			0	0
C187796			0	0
C023530			0	0
C027898			0	0
C303798			0	0
O042251	C149922	C187796		
C030708	C027898	C023530		
C035770			0	0

Obs.: As colunas representam, respectivamente, **animal, pai e mãe**. Zero (0) indica que a informação é desconhecida. A codificação dos animais identificados apresentou de 7 a 15 caracteres. Deve haver pelo menos um espaço entre as colunas. Veja na imagem acima, referente ao arquivo de pedigree, que a quantidade de espaço entre as colunas vai variar se houver animais identificados com códigos de diferentes tamanhos.

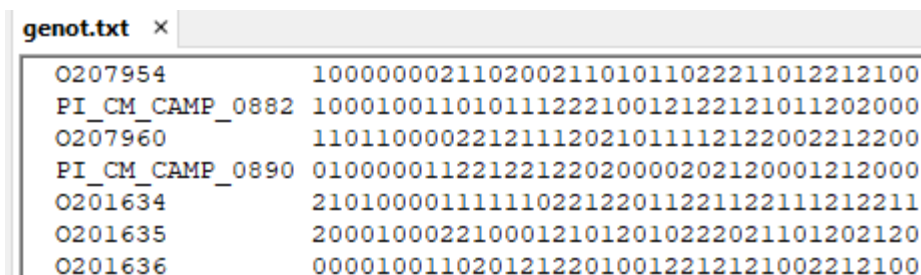
- Formato do arquivo de dados

Animal	Father	Mother	Col 1	Col 2	Col 3	Col 4	Col 5
O042251	C149922	C187796	107	1.7	2.89	1	
O042251	C149922	C187796	133	3	9	2	
C030708	C027898	C023530	21	7.8	60.84	2	
O102034	C303798	O042251	164	1.5	2.25	2	
O102034	C303798	O042251	193	2.1	4.41	1	
O102034	C303798	O042251	250	4.2	17.64	2	
O102034	C303798	O042251	274	5.4	29.16	2	
C101405	C047049	C059755	51	2.5	6.25	1	
C101405	C047049	C059755	65	3.3	10.89	2	
C101405	C047049	C059755	66	4.2	17.64	1	
C101405	C047049	C059755	200	9.1	82.81	1	
C229597	C149922	C149743	83	1.6	2.56	1	
C229597	C149922	C149743	107	2.7	7.29	1	
C229597	C149922	C149743	108	3.3	10.89	2	
C379251	O024076	C273067	179	4.1	16.81	1	
O003539	C035770	O002699	21	2.8	7.84	2	

*Adaptado de arquivos utilizados no presente estudo

Obs.: Para a característica prolificidade avaliada em análise unicaracterística no presente estudo, as colunas mostradas na imagem acima representam, respectivamente, os efeitos de **animal**, **pai**, **mãe**, **grupo de contemporâneos**, **idade do animal** (ovelha) **ao parto** (anos), **idade do animal elevada ao quadrado** (anos) e **prolificidade** (1: simples ou 2: múltiplo).

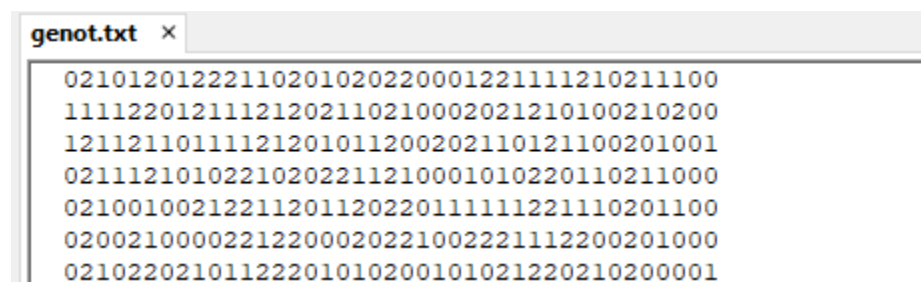
- Formato do arquivo de genótipos



```

genot.txt ×
O207954      10000000211020021101011022211012212100
PI_CM_CAMP_0882 10001001101011122210012122121011202000
O207960      11011000022121112021011112122002212200
PI_CM_CAMP_0890 01000001122122122020000202120001212000
O201634      21010000111111022122011221122111212211
O201635      20001000221000121012010222021101202120
O201636      00001001102012122010012212121002212100
  
```

Obs.: A primeira coluna é referente à identificação (ID) do animal no arquivo de pedigree original. A codificação para representar os genótipos é baseada na presença do alelo A no genótipo, de acordo com o arquivo de SNPs oriundo da genotipagem (painel OvineSNP50 BeadChip, Illumina Inc.). Assim, após a conversão, 5 representa genótipo faltante, 0, 1 e 2 representam os genótipos BB, AB e AA, respectivamente. Não deve haver espaço entre os códigos referentes aos SNPs. Veja que a codificação de SNPs deve começar exatamente na mesma coluna (posição). Além disso, a codificação deve terminar exatamente na mesma posição, como mostrado na imagem abaixo. Caso contrário, aparecerá mensagem de erro ao tentar executar os programas necessários para análises que utilizem o arquivo de SNPs.



```

genot.txt ×
02101201222110201020220001221111210211100
11112201211121202110210002021210100210200
12112110111121201011200202110121100201001
02111210102210202211210001010220110211000
0210010021221120112022011111221110201100
02002100002212200020221002221112200201000
02102202101122201010200101021220210200001
  
```

Sugestão: Utilizar o programa TextPad (download grátis) para verificação dos arquivos.

➤ **Formato do cartão de comandos para execução do programa RENUMF90***

DATAFILE #nome do arquivo de dados (incluir extensão .txt)
 prolificidade.txt
TRAITS #posição da coluna referente à característica no arquivo de dados (7ª coluna)
 7
FIELDS_PASSED TO OUTPUT #para manter a codificação no arquivo de saída
 ## deixar linha vazia, se não necessita desta opção
WEIGHT(S) #para ponderação da variância residual
 ## deixar linha vazia, se não necessita desta opção
RESIDUAL VARIANCE #valor *a priori* da variância residual para a característica
 3.14
EFFECT #efeito numérico (grupo contemporâneo) na coluna 4 do arquivo de dados
 4 cross num
EFFECT #efeito (linear) de idade como covariável na coluna 5 do arquivo de dados
 5 cov
EFFECT #efeito (quadrático) de idade como covariável na coluna 6 do arquivo de dados
 6 cov
EFFECT #efeito alfanumérico (animal) na coluna 1 do arquivo de dados
 1 cross alpha
RANDOM #efeito aleatório (animal)
 animal
OPTIONAL #indica que irá considerar efeito de ambiente permanente (pe) do animal
 pe
FILE #arquivo com informações de pedigree
 pedigree.txt
SNP_FILE #arquivo de genótipo (com as colunas ID animal e SNPs)
 genot.txt
PED_DEPTH #profundidade de pedigree. Se digitar 0, serão usadas todas as gerações
 0
(CO)VARIANCES #valor a priori da variância aditiva para a característica
 1.2
(CO)VARIANCES_PE #valor a priori da variância aditiva para ambiente permanente
 0.8

Obs.: A execução do RENUMF90 é obrigatória para a preparação dos arquivos a serem utilizados nas análises de dados genômicos.

Obs.: Os arquivos necessários para execução do RENUMF90 e demais programas da família BLUPF90 devem estar em uma mesma pasta (diretório), onde serão gerados os arquivos para a execução dos demais programas. Para análise unicaracterística, os arquivos devem estar em uma pasta diferente para cada característica.

Obs.: As sete primeiras palavras-chave (comandos) devem ser obrigatoriamente maiúsculas e devem aparecer na ordem mostrada acima (página 15 do manual).

Obs.: Mais detalhes em: <http://nce.ads.uga.edu/wiki/doku.php?id=readme.renumf90> e http://nce.ads.uga.edu/wiki/lib/exe/fetch.php?media=tutorial_blupf90.pdf

* Adaptado do cartão utilizado para análise unicaracterística de prolificidade

➤ **Comandos para controle de qualidade (CQ) de dados genômicos com PREGSF90**

BLUPF90 parameter file created by RENF90

DATAFILE #arquivo de dados recodificado gerado após execução do RENUMF90
renf90.dat
NUMBER_OF_TRAITS #número de características
1
NUMBER_OF_EFFECTS #número de efeitos incluídos no modelo
4
OBSERVATION(S) #posição da coluna de observações de prolificidade no arquivo renf90.dat
1
WEIGHT(S)

EFFECTS: POSITIONS_IN_DATAFILE NUMBER_OF_LEVELS TYPE_OF_EFFECT
[EFFECT NESTED]

2 170 cross #indica que há 170 grupos contemporâneos para prolificidade
3 1 cov #indica que o efeito linear da covariável é considerado para todos os animais
4 1 cov #indica que o efeito quadrático da covariável é considerado para todos os animais
4 1696 cross #indica a quantidade total de animais no pedigree
4 1696 cross #indica o efeito genético aditivo de ambiente permanente está sendo considerado para todos os animais no pedigree

RANDOM_RESIDUAL VALUES
3.1400
RANDOM_GROUP #indica efeito aleatório
4 #efeito aleatório de animal é o quarto mostrado acima
RANDOM_TYPE #indica o tipo de efeito aleatório (efeito genético aditivo)
add_animal #efeito aditivo de animal

FILE
renadd04.ped #arquivo de pedigree recodificado após execução do RENUMF90

(CO)VARIANCES
1.2000
RANDOM_GROUP #grupo de efeito aleatório de ambiente permanente na posição 5
5
RANDOM_TYPE #efeito de ambiente permanente é diagonal, pois não se relacionam diagonal

FILE
#linha em branco indica que não há arquivo relacionado com estruturas diagonais

(CO)VARIANCES
0.80000
OPTION SNP_file genot.txt #arquivo de SNPs (formato 0125) antes do CQ
OPTION chrinfo map_full.txt #incluindo informação de arquivo de mapa
OPTION minfreq 0.01 #manter apenas SNPs com MAF \geq 0,01 (padrão = 0,05)
OPTION callrate 0.95 #manter SNPs com call rate mínima de 0,95 (padrão = 0,90)
OPTION monomorphic 1 #conferir se há SNPs monomórficos e ignorá-los
OPTION hwe 0.15 #checar por desvios do eq. Hardy-Weinberg (0,15= P-valor de 10⁻⁶)
OPTION sex_chr 27 #definindo cromossomo sexual (há 26 autossômicos em ovinos)
OPTION excludeCHR 28 29 #excluir cromossomos mitocondriais (28) e localizados em posições desconhecidas (29)
OPTION saveCleanSNPs #salvar arquivo de SNPs após CQ de acordo com OPTIONS
OPTION AlphaBeta 0.95 0.05 # para dimensionamento da matriz H (página 37)
OPTION saveGInverse #salva inversa da matriz de parentesco genômico (G)

Obs.: Mais detalhes em <http://nce.ads.uga.edu/wiki/doku.php?id=readme.pregsf90>

➤ **Formato do cartão de comandos para estimação de componentes de variância com uso do programa THRGIBBS1F90* incluindo informação genômica**

BLUPF90 parameter file created by RENF90

```

DATAFILE
renf90.dat
NUMBER_OF_TRAITS
1
NUMBER_OF_EFFECTS
5
OBSERVATION(S)
1
WEIGHT(S)

EFFECTS: POSITIONS_IN_DATAFILE NUMBER_OF_LEVELS TYPE_OF_EFFECT
[EFFECT NESTED]
2 170 cross
3 1 cov
4 1 cov
5 1696 cross
5 1696 cross
RANDOM_RESIDUAL VALUES
3.1400
RANDOM_GROUP
4
RANDOM_TYPE
add_animal
FILE
renadd04.ped
(CO)VARIANCES
1.2000
RANDOM_GROUP
5
RANDOM_TYPE
diagonal
FILE

(CO)VARIANCES
0.80000
OPTION SNP_file genot.txt_clean #arquivo de genótipos após controle de qualidade
OPTION chrinfo mapa_limpo.txt #arquivo de mapa após controle de qualidade
OPTION no_quality_control #opção para não fazer controle de qualidade
OPTION solution all 4 #armazenar todas as soluções para o efeito 4 (animal)
OPTION cat 2 #indica que os dados são categóricos e há duas categorias

```

Obs.: Para o cálculo dos componentes de variância sem informação genômica, não devem ser utilizados os comandos **OPTION SNP_file**, **OPTION chrinfo** e **OPTION no_quality_control**

* Adaptado de arquivo utilizado no presente trabalho

➤ **Cartão de comandos para estimação de GEBVs com uso do programa BLUPF90***

BLUPF90 parameter file created by RENF90

```

DATAFILE
renf90.dat
NUMBER_OF_TRAITS
1
NUMBER_OF_EFFECTS
5
OBSERVATION(S)
1
WEIGHT(S)

EFFECTS: POSITIONS_IN_DATAFILE NUMBER_OF_LEVELS TYPE_OF_EFFECT
[EFFECT NESTED]
2 170 cross
3 1 cov
4 1 cov
5 1696 cross
5 1696 cross
RANDOM_RESIDUAL VALUES
1.0772 #valor estimado com programa THRGIBBS1F90
RANDOM_GROUP
4
RANDOM_TYPE
add_animal
FILE
renadd04.ped
(CO)VARIANCES
0.075539 #valor estimado com programa THRGIBBS1F90
RANDOM_GROUP
5
RANDOM_TYPE
diagonal
FILE

(CO)VARIANCES
0.097826 #valor estimado com programa THRGIBBS1F90
OPTION SNP_file genot.txt_clean
OPTION chrinfo mapa_limpo.txt
OPTION no_quality_control
OPTION use_yams
OPTION sol se #mostra o erro padrão para cada valor genético (genômico) estimado
OPTION residual #gera arquivo com resíduos
OPTION saveGInverse #salva a inversa da matriz G considerando a ponderação
OPTION weightedG w1.txt #arquivo com pesos de SNPs para criar a matriz G

```

Obs.: O arquivo inicial (w1.txt) deve ser um vetor coluna, composto apenas por '1'. A quantidade de linhas será igual ao número de SNPs restantes após o CQ.

Obs.: Os valores genéticos devem ser (re) estimados após cada iteração, utilizando um novo arquivo em **OPTION weightedG**. O novo arquivo será composto pelos valores da sétima coluna do arquivo **snp_sol** gerado após a execução do programa POSTGSF90.

*Adaptado de arquivo utilizado para análise de GWAS no presente estudo

➤ **Comandos para o programa POSTGSF90*** (pág. 39 do manual)

BLUPF90 parameter file created by RENF90

```

DATAFILE
renf90.dat
NUMBER_OF_TRAITS
1
NUMBER_OF_EFFECTS
5
OBSERVATION(S)
1
WEIGHT(S)

EFFECTS: POSITIONS_IN_DATAFILE NUMBER_OF_LEVELS TYPE_OF_EFFECT
[EFFECT NESTED]
2 170 cross
3 1 cov
4 1 cov
5 1696 cross
5 1696 cross
RANDOM_RESIDUAL VALUES
1.0772 #valor estimado com programa THRGIBBS1F90
RANDOM_GROUP
4
RANDOM_TYPE
add_animal
FILE
renadd04.ped
(CO)VARIANCES
0.075539 #valor estimado com programa THRGIBBS1F90
RANDOM_GROUP
5
RANDOM_TYPE
diagonal
FILE

(CO)VARIANCES
0.097826 #valor estimado com programa THRGIBBS1F90
OPTION SNP_file genot.txt_clean #arquivo de genótipos após controle de qualidade
OPTION chrinfo mapa_limpo.txt #arquivo de mapa após controle de qualidade
OPTION no_quality_control
OPTION readGInverse #para ler a inversa da matriz G criada com o BLUPF90
OPTION windows_variance 10 #calcular variância em janelas de 10 SNPs adjacentes
OPTION windows_variance_type 1 #usar janelas de SNPs móveis (moving windows)
OPTION Manhattan_plot #gera plotagem dos efeitos de SNPs em gráfico Manhattan
OPTION weightedG w1.txt #para ler pesos de SNPs presentes em w1.txt

```

Obs.: Após a execução do POSTGSF90, utilizar os valores da sétima coluna do arquivo **snp_sol** para gerar o arquivo w2.txt para a criação da matriz **G** ponderada novamente (BLUPF90), apenas substituindo o arquivo inicialmente utilizado (w1.txt).

Obs.: Não há necessidade de estimar novamente os componentes de variância. Os valores genéticos estimados serão alterados a cada iteração após executar o BLUPF90.

* Adaptado de arquivo utilizado no presente trabalho

ANEXO B – Comandos para construção de gráfico Manhattan plot (GWAS)

Abrir um novo script no R e inserir os comandos abaixo com os devidos ajustes

```
install.packages("qqman") #instalar o pacote qqman
```

```
require("qqman") #informar que vai utilizar o pacote
```

```
setwd("C:/Users/Desktop/dissert_luis/gwas_prolificidade") #indicar local onde está o arquivo chrsnpvar gerado na última iteração (ver pág. 41 do manual BLUPF90)
```

```
getwd()
```

```
gwas<-read.table(file="chrsnpvar",header=T,stringsAsFactors=F) #aqui está sendo criado o objeto gwas com base no arquivo chrsnpvar gerado pelo programa POSTGSF90
```

```
tiff(file="manhattanplot.tiff",width=140,height=70,res=500,units="mm",pointsize=7.5)
#aqui indica que vai criar um arquivo em formato tiff com nome manhattanplot. Largura (width), altura (height), qualidade da figura (res), a unidade de medida (units) e o tamanho dos pontos do plot (pointsize) podem ser ajustados
```

```
windowsFonts(Times=windowsFont("Times New Roman")) #a função windowsFonts é usada para alterar a fonte da letra (neste caso, "Times New Roman")
```

```
manhattan(gwas,chr="CHR",bp="POSITION",snp="SNP",p="VAR", #discriminar as colunas a serem utilizadas
```

```
  main=" Prolificidade ", #título
```

```
  cex.main=1.6, #define o tamanho do plot do título principal (neste caso, "Prolificidade")
```

```
  col=c("orange","purple","dark green","blue"), #cores dos pontos
```

```
  cex=1, #define a espessura dos pontos
```

```
  xlab="Cromossomo", #nome do eixo x
```

```
  ylab="% Variância explicada", #nome do eixo y
```

```
  ylim=c(0,30), #define limites do eixo y
```

```
  cex.axis=1.2, #define o tamanho das marcas (valores) dos eixos x e y
```

```
  cex.lab=1.4, #define o tamanho das etiquetas (nomes) dos eixos x e y
```

```
  chrlabs=as.character(c("1":"26","X")), #renomea as etiquetas dos cromossomos
```

```
  suggestiveline=F,genomewideline=F, #utilizar se quiser inserir linhas para mostrar os limiares de significância da associação genômica (substituir F por número)
```

```
  logp=F,
```

```
  family="Times") #define a fonte da letra do plot
```

```
dev.off()
```

- Parte inicial e final do arquivo chrnpvar utilizado para construir o gráfico Manhattan plot

trait	effect	VAR	SNP	CHR	POSITION
1	4	0.0000089650	1	1	10477
1	4	0.0000055919	2	1	55910
1	4	0.0000055733	3	1	85204
1	4	0.0000132623	4	1	122948
1	4	0.0000132622	5	1	203750
1	4	0.0000133672	6	1	312707
1	4	0.0000135391	7	1	356863
1	4	0.0000135712	8	1	400518
1	4	0.0000135698	9	1	466909
1	4	0.0000132437	10	1	578716
1	4	0.0000048140	46705	27	134146382
1	4	0.0000005528	46706	27	134271932
1	4	0.0000005528	46707	27	134379991
1	4	0.0000000000	46708	27	134428614
1	4	0.0000000000	46709	27	134505575
1	4	0.0000000000	46710	27	134625115
1	4	0.0000000000	46711	27	134731929
1	4	0.0000000000	46712	27	134853384
1	4	0.0000000000	46713	27	134918024
1	4	0.0000000000	46714	27	134934245

Trait: característica; effect: efeito de animal no arquivo renf.dat; SNP: marcadores presentes no arquivo de mapa após controle de qualidade; CHR: cromossomo (27 = chr X); POSITION: posição de cada SNP em pares de bases. Os nomes das colunas são inseridos pelo usuário.

ANEXO C – Comandos para estimação de tendências genéticas usando RStudio

Os valores utilizados para o cálculo de regressão do valor genético médio (média de valores genéticos dos animais nascidos em cada ano) em função do ano de nascimento são mostrados a seguir. Os valores genéticos utilizados para a estimação de tendências genéticas são aqueles do arquivo **solutions** resultante da análise realizada com o programa BLUPF90.

Os valores genéticos médios estão na coluna ebv ou gebv e os anos de nascimento estão na coluna anon. O arquivo **gebv_anon.txt** se refere às análises com inclusão de informação genômica, enquanto o arquivo **ebv_anon.txt** contém dados oriundos de valores genéticos estimados com base apenas em pedigree e fenótipo. Na próxima página serão mostrados exemplos dos comandos e saída de resultados com uso de cada arquivo.

gebv_anon.txt		ebv_anon.txt	
gev	anon	ebv	anon
-0.0001029225	1990	-0.00192469	1990
-0.0080889800	1991	-0.007751285	1991
0.0025212167	1992	0.001198863	1992
-0.0318897300	1993	-0.02815537	1993
-0.0101375363	1994	-0.007890576	1994
0.0001428933	1995	0.000231848	1995
-0.0036030809	1996	-0.003116171	1996
-0.0032022710	1997	-0.002263297	1997
-0.0014802825	1998	-0.000331597	1998
-0.0026665735	1999	-0.002199314	1999
-0.0023132484	2000	-0.001047284	2000
0.0025030567	2001	0.00300082	2001
-0.0014736954	2002	-0.00013593	2002
-0.0030749213	2003	-0.001202964	2003
-0.0031657790	2004	-0.000879336	2004
0.0043687595	2005	0.008575463	2005
-0.0122069837	2006	-0.008448642	2006
-0.0005705405	2007	0.00271915	2007
-0.0084349595	2008	-0.002964252	2008
0.0003657741	2009	0.000103571	2009
-0.0117428610	2010	-0.005567073	2010
0.0071855143	2011	0.008092104	2011
0.0103944085	2012	0.011716704	2012
0.0158436325	2013	0.017262977	2013
0.0122244425	2014	0.01753856	2014
-0.0207099528	2015	-0.013468425	2015
-0.0045813277	2016	0.003608722	2016
-0.0182106943	2017	-0.01893193	2017

Comandos para cálculo de regressão e gráficos de tendência genética (com inclusão de informação genômica) no RStudio

```
setwd("C:/Users/luis/Desktop/genom_com_chr_X/tendencia_genética")
```

```
getwd()
```

```
gebvs<-read.table("gebv_anon.txt",sep="\t",header=T) #criando objeto gebvs, informando que é separado por tabulações e que não deve considerar o cabeçalho
```

```
tiff(filename="Tendência genética (genômica).tiff",width=140,height=70,res=500,units="mm", pointsize=10) #aqui indica que vai criar um arquivo em formato tiff com nome "Tendência genética (tradicional)". Largura (width), altura (height), qualidade da figura (res), a unidade de medição (units) e o tamanho dos pontos do plot (pointsize) podem ser ajustados
```

```
dim(gebvs) #ver dimensão (número de linhas e colunas) do arquivo
```

```
names(gebvs) #ver nomes do cabeçalho do arquivo
```

```

lm(gebvs$gebv~gebvs$anon) #cálculo de regressão simples de gebv em função de anon
summary(lm(gebvs$gebv~gebvs$anon)) #mostra o resumo das estatísticas de regressão

round(lm(gebvs$gebv~gebvs$anon)$coefficients,digits=5) #indica que os coeficientes
(intercepto e declive) da regressão vão ser arredondados (round) até o quinto dígito, depois do
ponto

windowsFonts(Times=windowsFont("Times New Roman")) #cria um objeto com a fonte
"Times New Roman". O usuário pode escolher a fonte desejada

plot(gebvs$gebv~gebvs$anon,
     type="o", #type='o' indica que quer que a linha gerada no gráfico contenha pontos que
representarão o valor genético médio de cada ano
     main="Prolificidade", #cabeçalho do plot
     cex.main=1.4, #define o tamanho do título principal (neste caso, "Prolificidade")
     xlab="Ano de nascimento", #título do eixo x
     ylab="Valor genético médio", #título do eixo y
     cex.lab=1.2, #define o tamanho das etiquetas (nomes) dos eixos x e y
     cex=1, #indica a espessura dos pontos do plot
     lwd=2, #indica a espessura da linha do plot
     axes=FALSE, #indica que as marcas dos valores dos eixos x e y não vão ser mostradas
     family="Times") #family é um parâmetro para indicar o tipo de fonte (Times New
Roman) definida anteriormente

min(gebvs$gebv) #gebv mínimo

max(gebvs$gebv) #gebv máximo

axis(side=1,at=gebvs$anon,cex.axis=0.9,las=2,family="Times") #a função axis permite a
edição dos eixos. side indica o eixo (x ou y), cex.axis define o tamanho das marcas (valores)
dos eixos x e y e las=2 indica que os valores (marcas) vão ser perpendiculares ao eixo

axis(side=2,at=round(seq.int(-
0.03188973,0.01584363,length.out=5),digits=3),cex.axis=0.9, las=2, family="Times")
#round é utilizado para arredondar números (neste caso 3 dígitos), seq.int indica uma
sequência entre dois números (valor mínimo e máximo dos ebv), length.out indica que o eixo
vai ser dividido em 5 partes equidistantes e cex.axis define o tamanho das marcas (valores) dos
eixos x e y

box(col="black",lty=1) #permite a edição da borda da caixa do plot. col indica a cor e lty indica
o tipo de linha (sólida, pontilhada, etc)

abline(lm(gebvs$gebv~gebvs$anon),col="red",lty=3,lwd=2) #a função abline adiciona uma
linha de tendência central

text(2003,0.0145,"Tendência média = 0.00017/ano",family="Times",cex=0.9) #aqui indica
que o texto "Tendência média = 0.00017/ano" será inserido no gráfico na posição referente à
intersecção dos eixos x e y representadas pelo ano 2003 e valor genético médio 0.0155

text(2003,0.0100,"y = 0.00017x - 0.35095",family="Times",cex=0.9,font=3) #aqui indica que
o texto "y = 0.00017x - 0.35095" (equação de regressão) será inserido no gráfico na posição
referente à intersecção dos eixos x e y representadas pelo ano 2003 e valor genético médio
0.0120. font define o formato da letra do texto (exemplo: 3=itálico,4=negrito e itálico)

```

dev.off()

Output dos comandos para cálculo de regressão e gráficos de tendência genética (com inclusão de informação genômica) no RStudio

```
[1]"C:/Users/luis/Desktop/genom_com_chr_X/tendencia_genética"
```

```
>gebvs<-read.table("gebv_anon.txt",sep="\t",header=T) #criando objeto gebvs, informando que é separado por tabulações e que não deve considerar o cabeçalho
```

```
>tiff(filename="Tendência genética (genômica).tiff", width=140,height=70,res=500,units="mm",pointsize=10) #aqui indica que vai criar um arquivo em formato tiff com nome "Tendência genética (tradicional)". Largura (width), altura (height), qualidade da figura (res), a unidade de medição (units) e o tamanho dos pontos do plot (pointsize) podem ser ajustados
```

```
>dim(gebvs) #ver dimensão (número de linhas e colunas) do arquivo
```

```
[1] 28 2
```

```
>names(gebvs) #ver nomes do cabeçalho do arquivo
```

```
[1] "gebv" "anon"
```

```
>lm(gebvs$gebv~gebvs$anon) #cálculo de regressão simples de gebv em função de anon
```

Call:

```
lm(formula = gebvs$gebv ~ gebvs$anon)
```

Coefficients:

(Intercept) gebvs\$anon

-0.3509455 0.0001735

```
>summary(lm(gebvs$gebv~gebvs$anon)) #mostra o resumo das estatísticas de regressão
```

Call:

```
lm(formula = gebvs$gebv ~ gebvs$anon)
```

Residuals:

Min	1Q	Median	3Q	Max
-0.026778	-0.003896	0.001494	0.005704	0.017485

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
(Intercept)	-0.3509455	0.4704046	-0.746	0.462
gebvs\$anon	0.0001735	0.0002348	0.739	0.466

Residual standard error: 0.01004 on 26 degrees of freedom

Multiple R-squared: 0.02058, Adjusted R-squared: -0.01709

F-statistic: 0.5462 on 1 and 26 DF, p-value: 0.4665

>**round**(lm(gebvs\$gebv~gebvs\$anon)\$coefficients,digits=5) #indica que os coeficientes (intercepto e declive) da regressão vão ser arredondados (round) até o quinto dígito, depois do ponto

(Intercept) gebvs\$anon

-0.35095 0.00017

>**windowsFonts**(Times=windowsFont("Times New Roman")) #cria um objeto com a fonte "Times New Roman". O usuário pode escolher a fonte desejada

>**plot**(gebvs\$gebv~gebvs\$anon,
+ type="o", #type='o' indica que quer que a linha gerada no gráfico contenha pontos que representarão o valor genético médio de cada ano
+ main="Prolificidade", #cabeçalho do plot
+ cex.main=1.6, #define o tamanho do título principal (neste caso, "Prolificidade")
+ xlab="Ano de nascimento", #título do eixo x
+ ylab="Valor genético médio", #título do eixo y
+ cex.lab=1.1, #define o tamanho das etiquetas (nomes) dos eixos x e y
+ cex=1, #indica a espessura dos pontos do plot
+ lwd=2, #indica a espessura da linha do plot
+ axes=FALSE, #indica que as marcas dos valores dos eixos x e y não vão ser mostradas
+ family="Times") #family é um parâmetro para indicar o tipo de fonte (Times New Roman) definida anteriormente

> **min**(gebvs\$gebv) #gebv mínimo

[1] -0.03188973

> **max**(gebvs\$gebv) #gebv máximo

[1] 0.01584363

>**axis**(side=1,at=gebvs\$anon,cex.axis=0.9,las=2,family="Times") #a função axis permite a edição dos eixos. side indica o eixo (x ou y), cex.axis define o tamanho das marcas (valores) dos eixos x e y e las=2 indica que os valores (marcas) vão ser perpendiculares ao eixo

>**axis**(side=2,at=round(seq.int(-0.03188973,0.01584363,length.out=5),digits=3),cex.axis=0.9,las=2,family="Times") #round é utilizado para arredondar números (neste caso 3 dígitos), seq.int indica uma sequência entre dois números (valor mínimo e máximo dos ebv), cex.axis define o tamanho das marcas (valores) dos eixos x e y e length.out indica que o eixo vai ser dividido em 5 partes equidistantes

>**box**(col="black",lty=1) #permite a edição dos bordes da caixa do plot. lty indica o tipo de linha (sólida, pontuada, etc)

>**abline**(lm(gebvs\$gebv~gebvs\$anon),col="red",lty=3,lwd=2) #a função abline adiciona uma linha de tendência central. col indica o color

>**text**(2003,0.0145,"Tendência média = 0.00017/ano",family="Times",cex=0.9) #aqui indica que o texto "Tendência média = 0.00017/ano" será inserido no gráfico na posição referente à intersecção dos eixos x e y representadas pelo ano 2003 e valor genético médio 0.0155

> **text**(2003,0.0100,"y = 0.00017x - 0.35095",family="Times",cex=0.9,font=3) #aqui indica que o texto "y = 0.00017x - 0.35095" (equação de regressão) será inserido no gráfico na posição

referente à intersecção dos eixos x e y representadas pelo ano 2003 e valor genético médio 0.0120. font define o formato da letra do texto (exemplo: 3=itálico,4=negrito e itálico)

> **dev.off()**

null device

1