



**MINISTERIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**GLEYSON VIEIRA DOS SANTOS**

**ESTUDO GENÔMICO APLICADO AO MELHORAMENTO GENÉTICO DE  
OVINOS TROPICAIS PARA RESISTÊNCIA À ENDOPARASITAS**

**TERESINA - PIAUÍ**

**2018**

**GLEYSON VIEIRA DOS SANTOS**

**ESTUDO GENÔMICO APLICADO AO MELHORAMENTO GENÉTICO DE  
OVINOS TROPICAIS PARA RESISTÊNCIA À ENDOPARASITAS**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciência Animal, da Universidade Federal do Piauí, para  
obtenção do título de DOUTOR EM CIÊNCIA  
ANIMAL.

**Área de concentração:** Produção Animal.

Orientador: Prof. Dr. José Lindenberg Rocha Sarmiento

**TERESINA - PIAUÍ**

**2018**

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

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

**S237e** Santos, Gleyson Vieira dos

Estudo genômico aplicado ao melhoramento genético de ovinos tropicais para resistência à endoparasitas / Gleyson Vieira dos Santos - 2018.

103 f. : il.

Tese ( Doutorado ) – Universidade Federal do Piauí, Prorama de Pós-Graduação em Ciência Animal, Teresina, 2018.

Orientação: Prof. Dr. José Lindenberg Rocha Sarmento

1.Ovinos de corte 2.Acurácia 3.Arquitetura genética 4. Associação genômica ampla 5. Parâmetros genéticos 6.Seleção genômica ampla  
I.Título.


**CDD 636. 314**

**ESTUDO GENÔMICO APLICADO AO MELHORAMENTO GENÉTICO DE  
OVINOS TROPICAIS PARA RESISTÊNCIA À ENDOPARASITAS**

**GLEYSON VIEIRA DOS SANTOS**

Tese aprovada em: 02/03/2018

Banca Examinadora:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. José Lindenberg Rocha Sarmiento (Presidente) / DZO/CCA/UFPI

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Fábio Barros Britto (Interno) / CCN/UFPI

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Luiz Antonio Silva Figueiredo Filho (Externo) / IFMA

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

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Paulo Luiz Souza Carneiro (Externo) / UESB

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”*

*Marthin Luther King*

*À DEUS, por ter me dado o dom da vida.*

*Aos meus pais Maria das Dores Nunes Vieira dos Santos e  
Francisco das Chagas Alves dos Santos, por todo amor,  
carinho, apoio e dedicação;*

*E demais familiares por contribuírem direta ou  
indiretamente para a realização dos meus sonhos.*

*À todos os professores, servidores e amigos que fazem parte da **Universidade Federal do  
Piauí**, que em muitas ocasiões tornaram-se verdadeiros amigos.*

*(Dedico e Ofereço)*

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, por ter me dado o dom da vida e por estar sempre presente em todos os momentos de minha vida, e principalmente por colocar em meu caminho pessoas maravilhosas e especiais que me ensinaram muito sobre a vida e mostraram os melhores caminhos a seguir.

À UFPI, por ter me concedido a oportunidade de aperfeiçoamento profissional, e pela infraestrutura que disponibilizou.

À CAPES, pela concessão da bolsa para a realização desta pesquisa de estudo que foi grande importância para a conclusão do curso.

À Universidade Federal do Piauí pelo financiamento das genotipagens dos animais da pesquisa.

Ao Campus Professora Cinobelina Elvas – CPCE pelo apoio de todos que fazem parte desse Campus.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, a todos os professores que colaboraram, repassando o que se tem de mais valioso “O CONHECIMENTO” para os alunos desse programa.

Ao Prof. Dr. José Lindenberg Rocha Sarmiento pela orientação, dedicação, ensinamentos, compreensão e confiança, indispensáveis para realização deste estudo e para o meu crescimento profissional. Por muitas vezes ter a atitude de um pai biológico. Por sempre estar instigando o instinto de pesquisador em seus orientados.

À minha família, que está sempre presente em todos os momentos da minha vida, mesmo distante, por todo amor e carinho, pela compreensão, companhia, preocupação, confiança e força.

Agradeço aos amigos da família Marleide e Sena que sempre ajudaram nessa caminhada.

Aos meus amigos que estão sempre presentes nas coletas de dados, dando força e incentivo.

Ao Grupo de Estudos de Genética e Melhoramento Animal (GEMA) pelo apoio e pelos momentos de prazer da convivência nas etapas boas e ruins desse trabalho.

**O MEU MUITO OBRIGADO!.....**

## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO I

<b>Tabela 1</b>	Acurácias preditivas e eficiência ao incluir as informações genômicas (entre parênteses) utilizando modelos uni (U) e multicaracterístico (M), com (MAG) e sem (MA) informações genômicas, para as características resistência a verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA) em ovinos Santa Inês. -----	45
<b>Tabela 2</b>	Estimativas de componentes de variâncias e herdabilidade das características de resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG), coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA) em ovinos Santa Inês por meio de modelos multicaracterísticos. -----	48
<b>Tabela 3</b>	Estimativas de correlações entre as características resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG), coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA) em ovinos Santa Inês sob análises multicaracterísticas, por meio do modelo genômico (acima da diagonal) e modelo tradicional (abaixo da diagonal). -----	50

### CAPÍTULO II

<b>Tabela 1</b>	Médias da diagonal (AvgD) e fora da diagonal (AvgOff) para o inverso das matrizes de relacionamento com base em <i>pedigree</i> ( $A_{22}$ ) e matriz de relação genômica (G).-----	67
<b>Tabela 2</b>	Estimativas de herdabilidade e acurácia (ganho em acurácia em relação ao BLUP entre parênteses), para resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA) em ovinos Santa Inês sob análises unicaracterística.-----	68
<b>Tabela 3</b>	Correlações de ordem entre valores genéticos preditos pelos métodos ssGBLUP e BLUP tradicional para resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA) ao considerar todos os animais avaliados, com diferentes proporção de seleção.-----	70

### CAPÍTULO III

<b>Tabela 1</b>	Identificação de genes com base no percentual mínimo de 1% da variância Resistência à verminose (RV) no cromossomo 12 de ovinos Santa Inês -----	88
<b>Tabela 2</b>	Identificação de genes com base no percentual mínimo de 0,5% da variância Resistência à verminose (RV) no cromossomo 1, 2, 4, 6, 8, e 12 de ovinos Santa Inês de ovinos Santa Inês. -----	89
<b>Tabela 3</b>	Identificação de genes com base no percentual mínimo de 1% da variância genética para OPG no cromossomo 4, 6 e 8 de ovinos Santa Inês.-----	92
<b>Tabela 4</b>	Identificação de genes com base no percentual mínimo de 0,5% da variância para OPG nos cromossomos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 12 de ovinos Santa Inês -----	93
<b>Tabela 5</b>	Identificação de genes com base no percentual mínimo de 1% da variância para FAMACHA no cromossomo 3 de ovinos Santa Inês. -----	95
<b>Tabela 6</b>	Identificação de genes com base no percentual mínimo de 0,5% da variância para FAMACHA nos cromossomos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, e 13 de ovinos Santa Inês. -----	95



## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO II

- Figura 1** Dispersão dos valores genéticos preditos pelos métodos ssGBLUP (Eixo y) e BLUP tradicional (Eixo x) para resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA).----- 71

### CAPÍTULO III

- Figura 1** Associação considerando o mínimo de 1% da variância aditiva (linha vermelha) e associação sugestiva (linha preta) que considera mínimo de 0,5% da variância aditiva explicada por janelas de 50 SNPs adjacentes distribuídos por cromossomos para característica Resistência à Verminose (RV) de ovinos Santa Inês.----- 87
- Figura 2** Associação considerando o mínimo de 1% da variância aditiva (linha vermelha) e associação sugestiva (linha preta) que considera mínimo de 0,5% da variância aditiva explicada por janelas de 50 SNPs adjacentes distribuídos por cromossomos para característica OPG de ovinos Santa Inês. ----- 91
- Figura 3** Associação considerando o mínimo de 1% da variância aditiva (linha vermelha) e associação sugestiva (linha preta) que considera mínimo de 0,5% da variância aditiva explicada por janelas de 50 SNPs adjacentes distribuídos por cromossomos para característica FAMACHA de ovinos Santa Inês. ----- 94

SANTOS, Gleyson Vieira. **Estudo Genômico Aplicado Ao Melhoramento Genético De Ovinos Tropicais Para Resistência À Endoparasitas**. 2018. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2018.

Objetivou-se prever valores genéticos genômicos para a característica resistência à verminose em ovinos Santa Inês por meio do método BLUP genômico em passo único (ssGBLUP) e comparar com os resultados obtidos com uso do método BLUP tradicional. Avaliou-se a acurácia de predição e a ordenação dos animais pelos valores genéticos preditos por ambos os métodos, em modelos animais em análises unicaracterística e multicaracterística. Além disso, realizou-se estudos de associação genômica ampla por meio da metodologia associação genômica em passo único (ssGWAS) para identificar regiões cromossômicas associadas com a característica resistência a verminose. As características consideradas na pesquisa foram resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA). Os componentes de (co)variância e parâmetros genéticos foram estimados por modelo animal linear para OPG e de limiar para FAMACHA e RV, mediante análises Bayesianas uni e multicaracterística. Os componentes de variância genética aditiva e residual apresentaram comportamentos diferentes quanto à utilização dos modelos em análises unicaracterística e multicaracterística, com e sem informação genômica. Com a inclusão das informações genômicas, as estimativas de herdabilidade para RV diminuíram, enquanto que para OPG e FAMACHA aumentaram. Para RV a herdabilidade diminuiu de 0,38, com uso do modelo animal tradicional, para 0,25, com adição da informação genômica. Para OPG o aumento foi de 0,06, com o modelo animal tradicional, para 0,10, com uso da informação genômica. Os ganhos em acurácia ao utilizar o método ssGBLUP foram de 45%, 80% e 99%, respectivamente, para as características RV, OPG e FAMACHA. O ganho médio em acurácia com o uso do método ssGBLUP foi de 57,52%, em relação ao BLUP tradicional. Ao considerar todos os animais avaliados, as correlações de classificação com base nos valores genéticos e genéticos genômicos foram no geral baixas, variando de -0,13 a 0,17, o que sugere alteração na ordenação dos animais avaliados por ambos os métodos. Foram verificadas diferentes regiões genômicas em diferentes cromossomos associados com as características em estudo. Verificou-se associações de regiões do cromossomo 1 ovino, na qual estão presentes os genes CD80 e CD86, cujas funções estão relacionadas com a ativação das células T, eosinófilos e mastócitos. Outro gene que atua como coestimulador das células T é o CD28, descrito no cromossomo 2, na qual foi verificada associação tanto para RV quanto para OPG. No cromossomo 13, foi verificada associação com a característica FAMACHA em uma região em que está descrito o gene GATA3, que pode atuar em mecanismos de defesa quanto à presença de corpo estranho ou à ocorrência de lesão, prevenindo e atuando na recuperação da infecção causada pela presença de corpo estranho. As regiões identificadas neste estudo poderão auxiliar no processo de seleção assistida por marcadores em programas de melhoramento genético da raça ovina Santa Inês. O método ssGBLUP proporcionou ganho em acurácia em comparação ao método BLUP tradicional. Diferentes métodos de predição proporcionam diferentes valores genéticos, conseqüentemente alteração no ranqueamento dos animais e na seleção.

**Palavras chave:** acurácia, arquitetura genética, associação genômica ampla, ovinos de corte, parâmetros genéticos, seleção genômica ampla.

SANTOS, Gleyson Vieira. **Genomic study applied to the genetic improvement of tropical sheep for resistance to endoparasites**. 2018. Thesis (Ph. D. in Animal Science) – Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2018.

The objective of this study was to predict genomic breeding values for resistance to nematode infection in Santa Inês sheep by means of the single-step genomic BLUP (ssGBLUP) method and compare with the results obtained using the traditional BLUP method, in order to evaluate prediction accuracy and the ranking of the animals in study based on their predicted breeding values obtained by both methodologies, in animal models in single- and three-trait analyses. In addition, genome-wide association studies were performed using a single-step BLUP approach (ssGWAS) to identify chromosomal regions associated with resistance to nematode infection. The traits resistance to nematode infection (RNI), faecal worm egg count (FWEC), and color of the ocular conjunctiva (FAMACHA). The (co)variance components and genetic parameters were estimated by linear animal model for FWEC and threshold model for FAMACHA and RNI, using single- and three-trait Bayesian analyses. The components of additive and residual genetic variance were different regarding the use of the models in single- and three-trait analyses, with and without genomic information. Estimates of heritability ( $h^2$ ) for RNI decreased when genomic information was included, while for FWEC and FAMACHA  $h^2$  increased. For RNI  $h^2$  decreased from 0.38 (using BLUP) to 0.25 (using GBLUP). On the other hand, for FWEC,  $h^2$  increased from 0.10 (traditional BLUP) to 0.10 (GBLUP). When ssGBLUP was used, the gains in accuracy were 45%, 80%, and 90% for RNI, FWEC, and FAMACHA, respectively. When compared to the traditional BLUP, the average gain in accuracy using ssGBLUP was 57.52%. When considering all animals in study, rank correlations based on breeding and genomic breeding values were generally low (from -0.13 to 0.17). This result suggests a change in the order of the animals evaluated by both methodologies in study. Different genomic regions were observed in different chromosomes associated with the traits in study. There were associations of regions on the ovine chromosome (OAR) 1, in which CD80 and CD86 genes are present, whose functions are related to activation of T cells, eosinophils and mast cells. Another gene that acts as a costimulator of T cells is CD28, described in OAR 2, in which association was verified for both RNI and FWEC. On OAR 13, an association with FAMACHA was verified in a region where the GATA3 gene is described. This gene may act on the defense response to the presence of a foreign body or to the occurrence of an injury, restricting the injury/damage extension or preventing/recovering it from the infection caused by the foreign body. We identified chromosomal regions associated with RNI, FWEC and FAMACHA. The regions identified in this study may help in marker assisted selection in Santa Inês sheep breeding programs. In comparison to the traditional BLUP, the ssGBLUP method provided gain in accuracy. Different prediction methods provide different breeding values, consequently alteration in the ranking of animals and in selection.

**Keywords:** accuracy, genetic architecture, genetic parameters, meat sheep, wide-genome association, wide genomic selection.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO -----	11
2	REVISÃO DE LITERATURA -----	13
	2.1 Resistência à verminose de ovinos da raça Santa Inês -----	13
	2.2 Métodos de seleção genômica – GWS -----	16
	2.3 Estimativas de Parâmetros genéticos para características de resistência à verminose-----	22
	2.4 Associação Genômica Ampla – GWAS -----	24
	2.5 Referências -----	26
3	<b>CAPÍTULO I</b>	
	Resumo -----	36
	Abstract -----	37
	Introdução -----	38
	Material e Métodos -----	39
	Resultado e discussão -----	44
	Conclusão -----	51
	Referências -----	52
4	<b>CAPÍTULO II</b>	
	Resumo -----	58
	Abstract -----	59
	Introdução -----	60
	Material e Métodos -----	61
	Resultado e discussão -----	66
	Conclusão -----	72
	Referências -----	72
5	<b>CAPÍTULO III</b>	
	Resumo -----	78
	Abstract -----	79
	Introdução -----	80
	Material e Métodos -----	81
	Resultados e discussão -----	87
	Conclusão -----	98
	Referências -----	98
6	Considerações Finais -----	103

## 1 INTRODUÇÃO

Na ovinocultura um dos principais desafios é o impacto econômico negativo devido a problemas de saúde que afetam os animais, dentre os quais se destacam infecções por parasitas gastrintestinais, principalmente na região Nordeste do Brasil. A alta carga parasitária pode rapidamente levar o animal a óbito, ou gerar prejuízos como: perda de peso, queda nos desempenhos produtivo e reprodutivo, baixa na imunidade e menor desenvolvimento corporal (VIEIRA 2008). O método de controle mais empregado consiste na utilização de anti-helmínticos, porém o uso excessivo pode resultar na resistência dos parasitas aos medicamentos (MANFREDI et al., 2010).

Existem métodos de controle não químicos, como o controle biológico, a suplementação energética e protéica, e o pastejo misto e alternado (RODRIGUES, 2016). Entretanto, a seleção de animais geneticamente resistentes à verminose seria mais viável, pois, de acordo com AMARANTE (2004), a resistência genética à verminose consiste em uma característica herdável. Como esta característica é de difícil mensuração direta, seu estudo é realizado com base em características que estão de alguma maneira associadas com a resistência, como por exemplo, contagem de ovos por grama de fezes (OPG) (GOLDENBERG et al., 2012) ou coloração da mucosa conjuntiva medida pelo método de FAMACHA (RYLEY; VAN WYK, 2009). Por sua vez, ARAUJO (2017) propôs a característica resistência à verminose por meio de técnicas de análise multivariada aplicadas a características relacionadas com à verminose, permitindo assim separar os animais em subgrupos que possibilitem inferências sobre a resistência.

No melhoramento genético clássico a seleção de indivíduos superiores é realizada com base nos fenótipos e nas informações de *pedigree*. Com os avanços nas técnicas de biologia molecular, tem sido realizada a seleção genômica ampla (GWS), proposta por MEUWISSEN et al. (2001), com base nos valores genéticos genômicos preditos (GEBVs– *Genomic Estimated Breeding Values*) a partir de um conjunto muito denso de marcadores genéticos do tipo polimorfismo de base única (SNPs) cobrindo todo o genoma.

Com o uso das informações dos SNPs pode ser realizado estudo de Associação Genômica Ampla (GWAS – Genome wide Association Study), o que auxilia no entendimento da arquitetura genética que atua no controle de características de herança complexa como a resistência genética à verminose (DAETWYLER et al., 2010). Com uso de GWAS busca-se identificar as variantes genéticas de maior efeito sobre a característica de interesse, a fim de utilizá-las nas avaliações genéticas dos animais ou na seleção assistida por marcadores.

A maioria dos métodos propostos para a seleção e associação genômica requer que todas as informações sejam oriundas de animais genotipados. Como nem todos os animais que possuem fenótipos têm informação genotípica disponível, uma alternativa foi proposta por MISZTAL et al. (2009) e AGUILAR et al. (2010) para integrar as informações de *pedigree*, fenótipo e genótipo em único passo (ssGBLUP). No método ssGBLUP, a matriz de parentesco baseada no *pedigree* (A) e a matriz baseada na informação genômica (G) são combinadas em uma única matriz H (LEGARRA et al., 2009). Além de permitir utilizar informações de parentesco de indivíduos genotipados e não genotipados simultaneamente, o método ssGBLUP é geralmente tão preciso quanto os métodos de múltiplos passos, apresenta inflação do GEBV geralmente menor e a operacionalização do método é muito mais simples (MISZTAL et al., 2013).

Dessa forma, objetivou-se prever valores genéticos genômicos para resistência à verminose em ovinos Santa Inês, por meio do método BLUP genômico em passo único (ssGBLUP) e comparar com o método BLUP tradicional sob modelos animais em análises unicaracterística e multicaracterística. Além disso, foram realizados estudos de associação genômica ampla, por meio da metodologia associação genômica em passo único (ssGWAS), para identificar regiões cromossômicas associadas com a resistência a verminose.

A Tese está apresentada em Capítulos atendendo as Normas do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da UFPI. Inicialmente, é apresentada a revisão de literatura, que engloba os temas abordados, aos quais servirá de referencial teórico. Em seguida é apresentado o Capítulo I “Parâmetros genéticos genômicos para resistência à verminose em ovinos de corte”, o Capítulo II, com o título “Aplicação do BLUP genômico de passo único na avaliação genética para resistência à verminose em ovinos Santa Inês” e em seguida o CAPÍTULO III “Aplicação do BLUP Genômico de passo único na análise de associação genômica ampla para resistência genética à verminose em ovinos Santa Inês”. Por último, tem-se as Considerações Finais.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Resistência à verminose de ovinos da raça Santa Inês

O Brasil possui registrado na Associação de Criadores de Ovinos (ARCO), credenciada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) 27 raças de ovinos (MCMANUS et al., 2014). Dentre essas raças, destaca-se a Santa Inês, que é encontrada em todas as regiões do Brasil, principalmente na região Nordeste.

Um dos fatores que prejudicam a exploração dessa raça é a verminose, que é uma das principais enfermidades que acometem ovinos e requer muita atenção dos produtores, devido a sua alta frequência (COSTA et al., 2009). O faturamento com produtos farmacêuticos veterinários chega próximo à casa dos 4 milhões de reais, deste montante, 27% corresponderam a comercialização de vacinas, 25% de antiparasitários e 16% de antimicrobianos. Cabe destacar que 56,3% do total de fármacos veterinários comercializados foram destinados aos ruminantes (RATH et al., 2016).

Os ovinos podem ser parasitados por diversos gêneros, tais como *Strongyloides*, *Bunostomum*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Chabertia*, *Oesophagostomum*, *Trichuris*, *Nematodirus* e *Haemonchus* (FORTES, 2004). No Nordeste brasileiro os principais parasitas de pequenos ruminantes são da espécie *Haemonchus contortus* (ALMEIDA et al., 2013), pertencente à família Trichostrongylidae, parasita de maior prevalência e patogenicidade verificado em rebanhos ovinos em virtude do grande potencial hematófago. Cada parasita adulto remove do hospedeiro cerca de 0,05 ml de sangue por dia, através da ingestão direta ou perda de sangue pelas lesões no abomaso (AMARANTE et al., 2004).

Os principais sinais clínicos do animal infectado são a perda de peso, desidratação, fraqueza, inapetência, emagrecimento, diarreia, anemia e pelos arrepiados e sem brilho (SALES, 2016). Na forma crônica, os animais apresentam queda no volume globular e perda de peso, palidez das mucosas e edemas submandibular e abdominal (RADOSTITS, 2001). Na forma hiperaguda o animal pode morrer subitamente por gastrite hemorrágica intensa e diminuição na concentração sanguínea de proteína total, especialmente a albumina (BRICARELLO et al., 2005).

A resposta imune do animal em relação à infestação dos vermes irá depender do estágio em que se encontra o verme. Quando adultos a imunidade se manifesta pela expulsão da população adulta de vermes, por alterações na morfologia dos parasitas e pela redução na fecundidade das fêmeas. Com relação aos estágios imaturos, a resistência se manifesta pela eliminação das larvas infectantes ou pela inibição do desenvolvimento das mesmas

(hipobiose) (BALIC et al., 2000). A expulsão de larvas de *H. contortus* ocorre de forma imediata quando as larvas são atacadas pelos mastócitos do tecido e um tipo especial de mastócitos intraepitelial (leucócitos globulares) que agem antes das larvas entrarem no seu nicho (glândula abomasal). Outros mecanismos importantes na expulsão imediata são hipermortalidade, hipersecreção gástrica e hiperplasia das células calciformes com subsequente aumento da produção de muco. Esses mecanismos podem explicar porque algumas raças de ovinos neutralizam a infecção durante o início das suas fases (ALBA-HURTADO; MUÑOZ-GUZMÁN, 2013).

Quanto a resistência à verminose, os ovinos podem ser classificados como resistentes, sensíveis e intermediários. Resistente é quando a interação entre parasita e hospedeiro resulta na morte ou eliminação do parasita, de modo que, nesses animais o parasitismo não causa danos ou esses danos são pouco aparentes, sem causar prejuízo à saúde do animal. Os animais sensíveis são o oposto, ou seja, nestes os parasitas permanecem aparentemente intactos, o que pode levar à manifestação dos sintomas da verminose, prejuízo no desempenho e até mesmo a morte. Em situação intermediária, em que os ovinos persistem com a infecção, ocasionando prejuízos à sobrevivência e fecundidade dos nematoides e prejudicando a saúde do hospedeiro, os indivíduos são classificados como sendo de resistência intermediária, nos quais a infecção subclínica pode ocasionar grandes perdas na produtividade (AMARANTE et al., 2004).

As células leucocitárias que atuam induzindo um processo inflamatório agudo na mucosa do abomaso em caprinos e ovinos são os eosinófilos, mastócitos, monócitos e leucócitos globulares (SHAKYA, et al., 2009). A resistência inata contra o parasita *H. contortus* ocorre com a infiltração por mastócitos e eosinófilos na mucosa do abomaso dos pequenos ruminantes (GAMBLE; ZAJAC, 1992). Os mastócitos sintetizam e liberam a histamina, que atua na permeabilidade vascular e vasodilatação (MADRUGA et al., 2001).

O mecanismo de resistência imune adquirida ocorre com a ativação dos linfócitos T CD4+ e sua participação na polarização da resposta imune do tipo Th2, que induzem a produção das citocinas IL4, IL5 e IL13, que em conjunto estimulam a produção de anticorpos das classes IgG, IgG1, IgG2, IgM, IgA e, especialmente, IgE (GRENCIS, 2001). As imunoglobulinas IgA e IgG1 são responsáveis diretamente pela inibição no desenvolvimento das larvas, inibem o metabolismo, o crescimento, a capacidade reprodutiva e a mobilidade do parasita, podendo também reduzir o número de ovos eliminados nas fezes dos animais infectados, além de terem participação indireta na expulsão das larvas.



Na literatura já foram relatados genes relacionados com os mecanismos de resistência genética a verminose. BERTON et al. (2017) verificaram um total de 22 e 21 regiões associadas com as características OPG (ovos por grama de fezes) e FAM (coloração da mucosa conjuntiva medida pelo método de FAMACHA), respectivamente. Dentro dessas regiões foram encontrados genes que estão relacionados à resposta imune na defesa do organismo, como o *B2M* (Beta 2 microglobulina), *SFXN1* (Sideroflexina-1), interleucinas 2 (*IL-2*), 15 (*IL-15*) 25 (*IL-25*), *PIK3R1* (Subunidade reguladora de fosfoinositídeo-3-quinases 1), *GATA3* (proteína de ligação GATA3), *FGF10* (Fator de Crescimento de Fibroblastos) e *GUCY1A2* (BERTON et al., 2017). Esses genes participam de vias metabólicas relacionadas ao desenvolvimento do sistema imunológico e na regulação dos efeitos do processo imune.

O gene *SFXN1*, localizado no cromossomo 7 dos ovinos (OAR7) possui função associada ao transporte ou construção de moléculas de ferro, de modo que sua ausência no sangue pode ser um indicador de anemia em animais. O gene *GUCY1A2* é expresso em diferentes subpopulações de células T e B, e fornecem sinais co-estimuladores para a proliferação destas células e produção de imunoglobulina por células B (PRASAD et al., 1997). O gene *GUCY1A2* opera no processo de regulação da proliferação e eliminação de células T, mantendo o seu número estável na ausência de estímulo externo.

O gene *GATA3* atua na resposta da defesa do organismo, reagindo à presença de um corpo estranho ou à ocorrência de uma lesão, restringindo a extensão da lesão ou recuperando a infecção causada pelo corpo estranho. As variantes desses genes foram descritas em ovinos, algumas das quais são diferencialmente expressas em doenças parasitárias gastrointestinais (WILKIE et al., 2016).

Outras moléculas que estão envolvidas no processo de resistência imune a parasitas são as quimiocinas, que constituem uma grande família de citocinas estruturalmente homólogas, responsáveis pela movimentação dos leucócitos, inclusive sua migração para locais de inflamação tecidual a partir do sangue. As quimiocinas podem ser constitutivas, que, são normalmente produzidas em vários tecidos e recrutam leucócitos, principalmente linfócitos, na ausência de inflamação. Já as quimiocinas induzidas (ou inflamatórias) são produzidas por várias células em resposta a estímulos inflamatórios e recrutam leucócitos para locais de inflamação (CYSTER, 1999). Já foram identificados 11 receptores diferentes para quimiocinas CC (CCR1 a CCR11) e sete para quimiocinas CXC (CXCR1 a CXCR7) (KUNKEL et al., 2002).

A seleção visando à resistência genética à verminose vem sendo incorporada em programas de melhoramento genético, nos quais este fenótipo é mensurado por meio de características indicadoras de resistência, como contagem de ovos por grama de fezes (OPG) (PRINCE et al., 2010), coloração da mucosa conjuntiva medida pelo método de FAMACHA (RYLEY; VAN WYK, 2009) e peso corporal (RODRIGUES, 2016).

## 2.2 Métodos de seleção genômica - GWS

Ao longo dos anos, vários procedimentos têm sido desenvolvidos para prever o valor genético dos animais, de modo que a maioria destes métodos necessita de uma matriz de parentesco entre os indivíduos de uma população, para assim aumentar a acurácia de predição (HENDERSON, 1975).

De acordo com HENDERSON (1975), o rigor da predição dos valores genéticos pode ser melhorado pela utilização de todas as informações de parentesco entre os animais que estão sendo avaliados. A metodologia dos modelos mistos para obtenção do BLUP (*Best Linear Unbiased Prediction*) utiliza a matriz do numerador do coeficiente de parentesco de Wright, que inclui todas as informações de parentes disponíveis (CARNEIRO et al., 2006). Esse coeficiente pode ser definido como a probabilidade de que, dado um loco escolhido ao acaso, os alelos dos dois indivíduos sejam idênticos por origem. Assumindo-se que os pais não sejam aparentados, o parentesco entre dois irmãos completos (filhos dos mesmos progenitores) será 50%. Entretanto, dois irmãos completos podem ser mais (ou menos) semelhantes, caso eles partilhem mais (ou menos) alelos em comum recebidos de seus pais. Nesse caso, o parentesco seria superior (ou inferior) aos 50%.

Com o avanço da biologia molecular tornou-se possível à inclusão de informações genômicas nos métodos de seleção. A seleção genômica ampla (GWS), proposta por MEUWISSEN et al. (2001), consiste na utilização simultânea de centenas ou milhares de marcadores do tipo SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*), os quais cobrem o genoma de maneira densa, de forma que todos os genes de um caráter quantitativo estejam em desequilíbrio de ligação com pelo menos uma parte dos marcadores. A GWS enfatiza a predição simultânea dos efeitos genéticos dos SNPs, possibilitando capturar os efeitos da maioria dos locos e explicar quase a totalidade da variação genética da característica.

Diferente da seleção genética tradicional de animais, realizada com base nos fenótipos e nas informações de *pedigree* para inferir sobre o efeito do genótipo dos indivíduos, a GWS utiliza o genótipo, com efeito genético pré-estimado em uma amostra da população, para

inferir sobre o fenótipo a ser expresso nos candidatos à seleção (RESENDE, 2008). No entanto, alguns fenótipos são de difícil mensuração, como por exemplo, a resistência genética à verminose, que na maioria das vezes tem sua seleção realizada com base em características associadas com a resistência. Portanto, uma alternativa seria identificar os genes responsáveis pela expressão da característica e selecionar os animais portadores dos genes desejáveis (GODDARD; HAYES, 2007).

Na literatura são descritos diversos métodos de predição dos valores genéticos genômicos, os quais envolvem a incorporação de informações moleculares na abordagem tradicional para a obtenção dos valores GBLUP, em que a matriz de parentesco estimada com base nas informações de *pedigree* ( $A$ ) é substituída por uma matriz de parentesco real ou genômica ( $G$ ) (SCHAEFFER, 2006).

Diversas metodologias são usadas para calcular a matriz  $G$ , como observado em VANRADEN et al. (2008), que destacam que a matriz de parentesco genômico  $G$  pode ser obtida por pelo menos 3 métodos.

Dada uma determinada matriz  $M$ , que contém e especifica quais alelos do marcador cada indivíduo herdou, as dimensões de  $M$  são o número de indivíduos ( $n$ ) multiplicado pelo número de loci ( $m$ ). A frequência do segundo alelo no locus  $i$  é  $p_i$  e  $P$  contém as frequências dos alelos expressadas como uma diferença de 0,5 e multiplicadas por 2, de modo que a coluna  $i$  de  $P$  seja  $2(p_i - 0,5)$ . A matriz  $Z$  é obtida pela subtração de  $P$  de  $M$ . O primeiro método para o cálculo da matriz  $G$  pode ser:

$$G = \frac{ZZ'}{2 \sum p_i(1 - p_i)}$$

O segundo método calcula a matriz  $G$  da seguinte forma:

$$G = ZDZ'$$

em que  $D_{ii} = \frac{1}{m[2p_i(1-p_i)]}$

O terceiro método para obter  $G$  não requer frequências de alelos e, em vez disso, ajusta a homozigidade média regredindo  $MM'$  em  $A$  para obter  $G$  usando o modelo:

$$MM' = g_0 11' + g_1 A + E$$

em que  $g_0$  é o intercepto e  $g_1$  é a inclinação. A matriz  $E$  inclui diferenças do que é verdadeiro de frações esperadas de DNA em comum.

A matriz G pode substituir a matriz A na metodologia BLUP e, de acordo com CLARK et al. (2012), é esperado que a matriz G forneça estimativas mais acuradas da (co)variância entre os indivíduos, pois segundo os autores, o ganho de acurácia será atribuído ao conhecimento mais preciso do parentesco.

Vários métodos Bayesianos têm sido aplicados na avaliação genética de espécies de interesse zootécnico, por exemplo: BayesA e Bayes B (MEUWISSEN, et al., 2001; GIANOLA et al., 2009); BayesC; BayesD; BayesC $\pi$  e BayesD $\pi$ (HABIER et al., 2011); e LASSO Bayesiano (DE LOS CAMPOS et al., 2009). Nos métodos Bayesianos as incertezas acerca dos efeitos dos SNPs podem ser modeladas por distintas distribuições *a priori*. Portanto, a diferença entre os modelos Bayesianos está na distribuição *a priori* marginal que é assumida para o vetor de parâmetros (BIAGIOTTI, 2016).

No método BayesA, proposto por MEUWISSEN et al. (2001), as variâncias dos segmentos cromossômicos diferem para cada segmento e são estimadas sob modelo, considerando a informação combinada dos dados fenotípicos (função de verossimilhança) e da distribuição *a priori* para estas variâncias. A *priori* para  $\alpha$  é uma distribuição univariada  $\tau$  com média zero. Os efeitos dos marcadores são assumidos como amostras de uma distribuição normal com média zero e variância de cada marcador dada por uma distribuição quiquadrada inversa e escalonada conforme a seguir:

$$\begin{aligned}\beta_i | \sigma_{\beta_i}^2 &\sim N(0, \sigma_{\beta_i}^2) \\ \sigma_{\beta_i}^2 &\sim \chi^{-2}(v_{\beta}, S_{\beta}^2)\end{aligned}$$

em que  $v_{\beta}$  é o número de graus de liberdades e  $S_{\beta}^2$  é o parâmetro de escala da distribuição.

Assumindo  $\beta_i \sim N(0, \sigma_{\beta_i}^2)$ , em que  $\sigma_{\beta_i}^2$  é tomado de uma distribuição quiquadrado invertida, segundo o enfoque bayesiano, isso implica que grande número de marcadores apresenta efeitos pequenos e poucos marcadores apresentam efeitos grandes (RESENDE et al., 2012).

Na metodologia BayesB a *priori* assumida para os marcadores é uma mistura de distribuições, tendo um ponto de massa em zero, com probabilidade  $\pi$  e uma distribuição univariada  $\tau$ , com probabilidade  $1 - \pi$  e média zero. Assim, Bayes A é um caso especial de Bayes B, quando  $\pi = 0$  (MEUWISSEN et al., 2001).

A probabilidade de um marcador apresentar efeito zero ( $\pi$ ) afeta o encurtamento dos marcadores e, assim os métodos BayesA e BayesB apresentam desvantagem em relação a BayesC $\pi$  e BayesD $\pi$ , pelo fato de que nos dois primeiros métodos a proporção de marcadores genéticos com efeito maior que zero é tratada como conhecida ( $\pi$ ), ao contrario dos métodos

BayesC $\pi$  e BayesD $\pi$ , nos quais a probabilidade de  $\pi$  é tratada como desconhecida e deve ser inferida a partir dos dados.

No método BayesC $\pi$  (HABIER et al., 2011) as variâncias dos marcadores são consideradas homogêneas, a *priori* para  $\mu$  será constante. No método BayesD $\pi$  as informações consideradas a *priori* para a variância dos efeitos dos marcadores são as mesmas do método BayesB, em que a variância dos marcadores com efeito maior do que zero tem distribuição qui-quadrado invertida e escalonada, com probabilidade  $1 - \pi$  e  $\pi$  quando o efeito do marcador é igual a zero (HABIER et al., 2011).

Os métodos Bayesianos têm sido aplicados com sucesso em espécies de interesse zootécnico (LI et al., 2011; HE;LIN, 2011; SUN et al., 2011; PETERS et al., 2012; BIAGIOTTI, 2016).

Mesmo apresentando a vantagem do aumento de acurácia com a inclusão das informações genômicas, em comparação com a seleção que utiliza informações de *pedigree*, a inclusão desta tecnologia em programas de melhoramento genético animal ainda apresenta limitações, como por exemplo, os altos custos envolvidos no processo de genotipagem. Por conta deste alto custo, na maioria dos rebanhos somente uma parte dos animais é genotipada. Com isso ocorre perda de informações fenotípicas referente aos animais não genotipados, já que ao adotar os métodos GWS descritos anteriormente, somente os animais genotipados serão considerados na avaliação.

Com o objetivo de solucionar o fato de não ser utilizada informações fenotípicas de animais não genotipados, AGUILAR et al. (2010) e MISZTAL et al. (2009) propuseram uma metodologia em uma única etapa, designada BLUP genômico em passo único (“single-step genomic BLUP” - ssGBLUP), que integra informações de genótipo, fenótipo e pedigree dos animais e as combina com dados genômicos. No ssGBLUP, a matriz de parentesco baseada no *pedigree* (A) e a matriz genômica baseada na informação genômica (G) são combinadas em uma única matriz (H) (LEGARRA et al., 2009):

$$H = A + \begin{Bmatrix} A_{12}A_{22}^{-1} & 0 \\ 0 & I \end{Bmatrix} \{G - A_{22}\} \{I \quad I\} \begin{Bmatrix} A_{22}A_{21}^{-1} & 0 \\ 0 & I \end{Bmatrix}$$

em que I é uma matriz de identidade, os subscritos 1 e 2 denotam animais não genotipados e genótipos, respectivamente, e G é a matriz de parentesco genômico construída e dimensionada como descrito por VANRADEN (2008).

A inversa da matriz H é:

$$H^{-1} = A^{-1} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & G^{-1} - A_{22}^{-1} \end{bmatrix}$$

em que  $A^{-1}$  é a inversa da matriz de parentesco baseada na informação de *pedigree*,  $G^{-1}$  é a inversa da matriz de parentesco genômico, que foi construída e dimensionada como descrito por VANRADEN (2008), e  $A_{22}^{-1}$  é a inversa da matriz de parentesco baseada no *pedigree* para animais genotipados.

Estudos em que são utilizadas informações genômicas têm sido desenvolvidos em diferentes espécies, como por exemplo: bovinos de leite (PETRINE, 2016); bovinos de corte (FARAH, 2014); em ovinos com dados simulados (PERTILE 2015) e com dados reais (BERTON et al., 2017). Quanto à predição dos valores genéticos, os métodos que consideram as informações genéticas apresentam superioridade quando comparado com o BLUP baseado nas informações de *pedigree*, pois o uso de informações obtidas a partir de técnicas de genética molecular no melhoramento genético animal tem como principal vantagem a utilização direta da informação do material genético na seleção, permitindo melhorias na eficiência de seleção e diminuição no tempo de avaliação, em comparação com a tradicional seleção baseada essencialmente em dados fenotípicos.

Ao comparar os métodos genômicos bayesianos (BayesC, BayesC $\pi$  e LASSO) com BLUP tradicional na predição de valores genéticos para bovinos da raça Guzerá, SANTOS (2015) verificou que as predições dos valores genômicos foram mais acuradas do que as predições obtidas por meio do BLUP tradicional. Além do mais, o autor supracitado verificou algumas divergências na classificação dos animais pelas avaliações tradicional e genômica. CLARK et al. (2012) verificaram que com o método GBLUP a predição dos valores genéticos para ovinos da raça merino foram mais acuradas, em comparação com as predições obtidas com BLUP tradicional. Comparando os métodos BLUP tradicional, BayesR e GBLUP para a predição dos valores genéticos de características de carcaça e qualidade de carne em dados de ovinos, DAETWYLER et al. (2012) verificaram que os métodos genômicos proporcionaram valores genéticos mais acurados.

Os modelos utilizados para a predição dos valores genéticos e/ou genômicos geralmente são os modelos unicaracterísticos, ou seja, utilizam apenas uma única característica ou informação fenotípica por vez. No entanto, nos programas de melhoramento genético o objetivo é melhorar varias características. Assim, o uso de modelos multicaracterísticos genômicos poderia ser utilizado para avaliação de múltiplas características. Assim seria

possível a utilização das correlações existentes entre as características, informação que não é utilizada quando usado modelos unicaracterísticos.

Ao comparar diferentes modelos multicaracterísticos com unicaracterísticos, em ambos os casos adotando os métodos GBLUP, BayesA e BayesC $\pi$ , com dados simulados e reais, LEE et al. (2012) verificaram que os modelos multicaracterísticos forneceram predição dos valores genéticos genômicos foi mais acurada, em comparação com os modelos unicaracterísticos.

Em estudo com bovinos da raça Holandesa, ISMAEL et al. (2017) compararam a utilização de informações genômicas ao uso de informações fenotípicas utilizando modelos uni e multicaracterísticos. Os autores verificaram que ao utilizar o método ssGBLUP com modelo multicaracterístico ocorreu ganho em acurácia, ou seja, os valores genéticos genômicos preditos foram mais próximos dos valores verdadeiros. Atualmente, o método de passo único tem sido mais utilizado por obter maior acurácia dos valores genéticos genômicos (GEBVs) do que a abordagem “multi-steps” (SU et al., 2012). SU et al. (2012) afirmaram que o single-step pode melhorar a acurácia e reduzir o viés das predições genômicas. De acordo com MISZTAL et al. (2013), o método single-step, quando comparado aos métodos multi-step, é mais simples de ser executado e aplicado. Para modelos mais complicados, como por exemplo, para multicaracterísticas, o ssGBLUP é geralmente tão preciso ou mais preciso do que os métodos de múltiplos passos, a inflação do GEBV é geralmente menor e a execução é muito mais simples. Outro motivo para usar o ssGBLUP é a capacidade de explicar o viés de seleção quando a seleção é baseada apenas em genótipos (VANRADEN, 2012).

SU et al. (2012) relataram que as predições dos GEBVs obtidos pelo procedimento de passo único foram mais acurados que os obtidos pelo procedimento em vários passos. Ainda em relação à eficiência do método ssGBLUP, WANG et al. (2014), ao avaliarem a seleção genômica do peso corporal de frangos de corte, confirmaram a eficiência do método, sendo que as estimativas de acurácias foram superiores a 0,8 no estudo em questão. Em bovinos de corte, CAMPOS et al. (2015), comparando os métodos GBLUP e ssGBLUP para características de crescimento e escores visuais ao sobreano, verificaram que a metodologia ssGBLUP foi a que proporcionou maiores incrementos em acurácia.

A acurácia mede a habilidade preditiva de um determinado preditor, com isso esta pode ser utilizada para averiguar a habilidade preditiva de diferentes métodos. Na literatura são mencionadas diversas metodologias para a obtenção das medidas empíricas da acurácia

preditiva. De acordo com LEGARRA et al. (2008), a acurácia pode ser obtida por  $\frac{r(y, \hat{y})}{\sqrt{h^2}}$ , em que  $y$  é o fenótipo observado,  $\hat{y}$  é o fenótipo predito e  $h^2$  é a herdabilidade da característica.

BIAGIOTTI (2016) utilizou a validação cruzada para comparar os métodos bayesianos de seleção genômica com método tradicional, usando a correlação entre os valores fenotípicos preditos e os valores genéticos genômicos preditos como indicadores de acurácia de predição dos modelos. A validação cruzada consiste na reamostragem de grupos de indivíduos via procedimento Jackknife (HELTSHE; FORRESTER, 1983), conforme descrito por RESENDE et al. (2010). A metodologia generalizada do Jackknife baseia-se na divisão do conjunto de  $C$  dados amostrais em  $g$  grupos de tamanho igual a  $k$ , de forma que  $C = gk$ . Em cada um dos  $g$  grupos,  $k$  indivíduos são retirados para a formação da população de validação. Nesse processo, em cada subgrupo analisado a GWS é avaliada ao calcular a correlação entre o valor genético predito por esse método e o valor fenotípico observado nos indivíduos. Essa correlação é conhecida como capacidade preditiva, sendo dada teoricamente pela acurácia de seleção multiplicada pela raiz quadrada da herdabilidade individual.

### **2.3 Estimativas de Parâmetros genéticos para características de resistência à verminose**

O diagnóstico correto dos animais acometidos por infecções parasitárias é o primeiro passo para a obtenção do sucesso no controle dessas enfermidades. Embora existam diferentes metodologias para este objetivo, algumas delas ainda são de baixa precisão e outras tornam-se subjetivas em função do avaliador (BIAGIOTTI, 2016), o que pode influenciar nas estimativas de parâmetros genéticos para as características relacionadas com a verminose. As características mais utilizadas como indicadores de resistência são a contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e a coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA). As estimativas de herdabilidade genética para a resistência à verminose podem variar de acordo com as fontes de informações.

Para OPG, as estimativas de herdabilidade podem variar de 0,14 a 0,44, quando adotada a metodologia tradicional, com a matriz de parentesco baseada nas informações de *pedigree* (SAYERS et al., 2005). PRINCE et al. (2010) ao estudarem dados de OPG utilizando a máxima verossimilhança restrita, ajustando modelo animal, observaram herdabilidade de 0,149. SANTOS (2014) utilizando a metodologia de modelos lineares generalizados mistos (MLGM) para testar diferentes modelos de predição utilizando a inferência bayesiana obteve valores de herdabilidade variando de 0,36 a 0,75.

Para FAMACHA, assim como para OPG, as estimativas variam de acordo com a metodologia adotada, usando informações com base no *pedigree*. RILEY; WYK (2009),



considerando modelo animal, encontraram herdabilidade igual a 0,12. ARAUJO (2017), considerando modelo animal, obteve estimativa de herdabilidade de 0,27. SANTOS (2014), utilizando MLGM, obteve herdabilidade variando de 0,12 a 0,32. Esses resultados mostram alta variação nas estimativas de herdabilidade para OPG e FAMACHA.

Características de resistência à verminose são mais difíceis de serem mensuradas do que, por exemplo, as características de desempenho e, portanto, são sujeitas a imprecisões inerentes ao processo de medida. Quando o valor fenotípico contém erros, então esses são propagados em algum grau aos valores genômicos, que podem ser sub ou superestimados. Assim, os ganhos genéticos preditos e realizados são aquém do esperado. Devido a isso, RODRIGUES (2016) e ARAUJO (2017) propuseram, por meio de análise multivariada, a característica de resistência à verminose como sendo o agrupamento com base nas características de OPG, hematócrito, escore de condição corporal e FAMACHA. Os autores supracitados encontraram herdabilidade por meio da inferência bayesiana para a característica resistência a verminose, adotando análise univariada, nos valores 0,44 e 0,33, respectivamente.

Com o surgimento de novas tecnologias com custo/benefício mais acessíveis, os programas de melhoramento genético vêm estudando e utilizando uma nova fonte de informação, as chamadas informações genômicas. Com o desenvolvimento de painéis de marcadores do tipo SNP (“Single Nucleotide Polymorphism”) e a automação dos processos de genotipagem (JENKINS; GIBSON, 2002), aliados à diminuição dos custos observados nesses últimos anos, as informações genômicas vêm se tornando cada vez mais importantes no meio científico. Com os avanços na área da genética molecular, tornou-se possível incluir informações nos modelos usados para estimação dos parâmetros genéticos, proporcionando assim, maior acurácia.

Para OPG, BIAGIOTTI (2016), considerando modelo com informações genômicas, obteve herdabilidade igual a 0,24, valor que foi inferior ao encontrado por BERTON et al. (2017), que ao adotarem o método ssGBLUP encontraram herdabilidade igual a 0,11. Ambos estes estudos foram realizados com ovinos da raça Santa Inês. Para as estimativas de herdabilidade para a característica FAMACHA utilizando informações genômicas, BIAGIOTTI (2016) encontrou herdabilidade igual a 0,25, enquanto BERTON et al. (2017) encontraram 0,35.

## 2.4 Associação Genômica Ampla - GWAS

Com a utilização da informação genômica, a disponibilidade de plataformas para genotipagem de SNPs em larga escala e a diminuição do custo para genotipagem, tornou-se possível a investigação e o conhecimento sobre a arquitetura genética das características de interesse zootécnico. Com isso, os estudos de associação genômica ampla (*Genome Wide Association Study* - GWAS) são utilizados para identificar regiões do genoma que estão envolvidas na expressão de características de interesse econômico (FRAZER et al., 2009). Resumidamente, a GWAS permite conhecer quais variantes estão envolvidas na expressão dos fenótipos (CASAS et al., 2013), atuando por meio da exploração da existência de desequilíbrio de ligação (*Linkage Disequilibrium* - DL) entre SNPs e variantes causais (RINCON et al., 2011).

Os primeiros estudos de associação foram realizados adotando a metodologia de quadrados mínimos, aplicando-se correção de Bonferroni para fazer inferências sobre QTLs (*quantitative trait loci*) a partir de efeitos individuais de SNPs. No entanto, problemas como as altas taxas de falso-positivo e a superestimação dos efeitos de QTLs e SNPS dificultaram o uso da metodologia. Uma solução para estes problemas foi a estimação dos efeitos dos SNPs realizada por meio da inferência Bayesiana, em que todos os SNPs são considerados nas análises simultaneamente (ABASHT et al., 2009).

A desvantagem desses métodos se dá pelo fato de que grande parte da informação fenotípica é oriunda de animais não genotipados. Com isso as estimativas BLUP precisam ser desregredidas (GARRICK et al., 2009), o que pode levar a diminuição da acurácia.

Uma abordagem alternativa de GWAS, recentemente proposta por WANG et al. (2012), consiste em utilizar as soluções dos efeitos SNPs obtidas por meio da metodologia ssGBLUP, em que informações de genótipos, fenótipos e *pedigree* são considerados conjuntamente em uma etapa e, portanto, permite o uso de qualquer modelo e todos os relacionamentos simultaneamente. Com esta abordagem, todos os SNPs são considerados simultaneamente, juntamente com todos os fenótipos daqueles animais genotipados e não genotipados.

Com esta abordagem, a GWAS é conseguida convertendo os valores genéticos genômicos preditos (GEBVs) por ssGBLUP para efeitos de marcadores, que são usados em uma abordagem iterativa para atualizar soluções. A vantagem teórica deste método é que ele usa todas as informações fenotípicas para as quais os conhecimentos de *pedigree* ou marcador são conhecidos e podem ser usados para qualquer modelo para o qual as predições BLUP de

valores genéticos podem ser obtidas. Assim, esse método de associação é denominado ssGWAS (WANG et al., 2012).

A adaptação do método ssGBLUP para análise ssGWAS (WANG et al., 2012) envolve as seguintes etapas: 1. Converter efeitos GEBV para efeito de SNP; 2. Estimar variâncias individuais de cada SNP; 3. Incorporar variâncias em G; 4. Possivelmente recalculando GEBV e iterar.

A metodologia ssGWAS vem sendo usada em estudos de associação em diferentes espécies. Na avicultura de corte WANG et al. (2012) apontaram as seguintes vantagens do ssGWAS: o uso de múltiplas características é possível; o tempo de computação é mais rápido; e a implementação é simples. DIKMEM et al. (2013) utilizaram o ssGWAS em estudo de associação genômica visando a identificação de regiões genômicas associadas com a temperatura retal durante estresse por calor em bovinos da raça Holandesa. REGO NETO (2017) utilizou a metodologia ssGWAS para identificar regiões genômicas associadas a características de tamanho corporal de animais da raça Santa Inês. Ainda em ovinos de corte, BERTON et al. (2017), ao utilizarem a metodologia ssGWAS, verificaram diversas regiões cromossômicas associadas com as características OPG, FAMACHA, contagem de hematócrito, glóbulos brancos e vermelhos, hemoglobina e plaquetas.

Trabalhos relacionados a associação genética ligada a resistência à parasitose têm sido realizados em ovinos (BISHOP; MORRIS, 2007, SALLE et al., 2012). SALLÉ et al. (2012) usando Illumina OvineSNP50 BeadChip encontraram marcadores relacionados a resistência à endoparasitas nos cromossomos 5, 12, 13 e 21.

RIGGIO et al. (2013), em estudo de associação genômica para resistência e peso corporal em cordeiros Scottish Blackface verificaram evidência de associação nos cromossomos 14 e 6 para OPG.

## 2.4 Referências

- AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D. L.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.; LAWLOR, T. J. A unified approach to utilize phenotypic, full *pedigree*, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of Dairy Science, Champaign**, v. 93, p. 743–752, 2010.
- ALBA-HURTADO, F.; MUÑOZ-GUZMÁN, M. A. Immune responses associated with resistance to Haemonchosis in sheep. **BioMed Research International**, p. 1-11. 2013.
- AMARANTE, A. F. T.; BRICARELLO, P. A.; ROCHA, R. A.; GENNARI, S. M. Resistance of Santa Ines, Suffolk and Ile de France lambs to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. **Veterinary Parasitology**, v.120, p.91-106, 2004.
- AMARANTE, A. F. T.; SALES, R. O. Controle de Endoparasitoses dos Ovinos: Uma Revisão. **Revista Brasileira Higiene e Sanidade Animal**, v.1, n.2, p.14–36, 2007.
- AMARANTE AFT, SUSIN I, ROCHA RA, SILVA MB, MENDES CQ, PIES AV. Resistance of Santa Ines and Crossbred ewes to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. **Veterinary Parasitology**, v.165, p. 273-280, 2009.
- ARAÚJO, J. I. M. **Estudo genético da resistência à verminoses gastrintestinais em ovinos**. Bom Jesus. 2017, 86 f. Dissertação (Pós Graduação em Zootecnia), Universidade Federal do Piauí, Bom Jesus, 2017.
- AVENDAÑO, S.; WOOLLIAMS, J.A.; VILLANUEVA B. Prediction of accuracy of estimated Mendelian sampling terms. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v.122, n.5, p.302-308, 2005.
- BALIC, A.; BOWLES, V. M.; MEEUSEN, E. N. T. The immunobiology of gastrointestinal nematode infections in ruminants. **Advances in Parasitology**, v.45, p.181-241, 2000.
- BALOCHE, G.; LEGARRA, A.; SALLÉ, G.; LARROQUE, H.; ASTRUC, J. M.; ROBERT-GRANIÉ, C.; BARILLET, F. Assessment of accuracy of genomic prediction for French Lacaune dairy sheep. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 2, 2014.
- BERTAN, I.; CARVALHO, F. I. F.; OLIVEIRA, A. C.; VIEIRA, E. A.; HARTWIG, I.; SILVA, J. A. G.; RIBEIRO, G. Comparação de métodos de agrupamento na representação da distância morfológica entre genótipos de trigo. **Revista Brasileira de Agrociência**, v.12, n.3, p.279-286, 2006.
- BERTON, M. P.; OLIVEIRA SILVA, R. M.; PERIPOLLI, E.; STAFUZZA, N. B.; MARTIN, J. F.; ÁLVAREZ, M. S.; FERRAZ, J. B. S. Genomic regions and pathways associated with gastrointestinal parasites resistance in Santa Inês breed adapted to tropical climate. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v.8, p.73, 2017.
- BIAGIOTTI, D. **Associação E Seleção Genômica Ampla Em Ovinos Santa Inês Para Características Relacionadas A Resistência À Endoparasitas**. 2016. 79 f. TESE (Pós graduação em Ciência Animal), Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2016.

BRICARELLO, P. A.; AMARANTE, A. F.; ROCHA, R. A.; CABRAL FILHO, S. L.; HOUDIJK, J. G.; ABDALA, A. L.; GENNARI, S.M. Influence of dietary protein supply on resistance to experimental infections with *Haemonchus contortus* in Ile de France and Santa Ines lambs. **Veterinary Parasitology**, v.134, p.99–109, 2005.

BISHOP S. C.; MORRIS C. A. Genetics of disease resistance in sheep and goats. **Small Ruminant Research**, v.70, p.48-59, 2007.

BOLORMAA, S.; PRYCE, J. E.; KEMPER, K. E.; HAYES, B. J.; ZHANG, Y.; TIER, B. BARENDSE, W.; REVERTER, A.; GODDARD, M. E. Detection of quantitative trait loci in *Bos indicus* and *Bos taurus* cattle using genome-wide association studies. **Genetics Selection Evolution**, v.45, 2013.

CALUS, M. P. L. Genomic breeding value prediction: methods and procedures. **Animal**, v.4, n.2, p.157-164, 2010.

[CARNEIRO, P. L. S.](#); MALHADO, C. H. M.; EUCLYDES, R. F.; TORRES, R. A.; LOPES, P. S.; ANTONIO POLICARPO SOUZA CARNEIRO, A. P. S.; CUNHA, E. E. Seleção tradicional e associada a marcadores moleculares na avaliação genética animal. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.41, p.615-621, 2006.

CASAS, E.; LEACH, R.L.; REINHARDT, T.A.; THALLMAN, R.M.; LIPPOLIS, J.D.; BENNETT, L.G.; KUEHN, A.L. A genomewide association study identified CYP2J2 as a gene controlling serum vitamin D status in beef cattle. **Journal of Animal Science**, v. 91, p. 3549–3556, 2013.

CHARLES, T. P. Disponibilidade de larvas infectantes de nematódeos gastrintestinais parasitas de ovinos deslanados no semi-árido pernambucano. **Ciência Rural**, v.25, n.3, p.437-442, 1995.

CLARK, S. A.; HICKEY, J. M.; DAETWYLER, H. D.; VAN DER WERF, J. H. J. The importance of information on relatives for the prediction of genomic breeding values and the implications for the makeup of reference data sets in livestock breeding schemes. **Genetics Selection Evolution**, v. 44, p.1-9, 2012.

CLARK, S.A.; VAN DER WERF, J. Genomic best linear unbiased prediction (gBLUP) for the estimation of genomic breeding values. In: GONDRO, C.; VAN DER WERF, J.; HAYES, B. **Genome-wide association studies and genomic prediction**, p. 321-330. 2013

COSTA, V.M.M.; SIMÕES, S. V.D.; CORRÊA, F. R.. Doenças parasitárias em ruminantes no semi-árido brasileiro. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.29, n.7, p.563-568, 2009.

CYSTER, J. G. Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs. **Science**, v.286, p.2098-2102. 1999.

DAETWYLER, H. D., PONG-WONG, R.; VILLANUEVA, B.; WOOLLIAMS, J. A. The impact of genetic architecture on genome-wide evaluation methods. **Genetics**, v. 185, p.1021–1031, 2010.

DE LOS CAMPOS, G.; HICKEY, J. M.; PONG-WONG, R.; DAETWYLER, H. D.; CALUS, M. P. L. Whole-Genome Regression and Prediction Methods Applied to Plant and Animal Breeding. **Genetics**, v.193, p.327-345, 2013.

ENDELMAN, J. B.; JANNINK, J. L. Shrinkage estimation of the realized relationship matrix. **G3: GENES, GENOMES, GENETICS**, v. 2, n. 11, p. 1405-1413, 2012.

FARAH, M. M. **Efeito da utilização de diferentes matrizes Genômicas e parentesco na avaliação genética De bovinos de corte**. 2014. 83 f. TESE (Pós-graduação em genética e melhoramento animal), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Jaboticabal, 2015.

FRAZER, K. A.; MURRAY, S. S.; SCHORK, N. J.; TOPOL, E. J. Human genetic variation and its contribution to complex traits. **Nature Reviews**, v.10, p.241-251, 2009.

FORNI, S.; AGUILAR, I. MISZTAL, I. Different genomic relationship matrices for single-step analysis using phenotypic, *pedigree* and genomic information. **Genetics Selection Evolution**, v. 43, n. 1, p. 1–7, 2011.

FORTES, E. **Parasitologia Veterinária**. 4. ed. São Paulo: Ícone, p. 239, 2004.

GAMBLE, H.R.; ZAJAC, A.M. Resistance of St. Croix lambs to *Haemonchus contortus* in experimentally and naturally acquired infections. **Veterinary Parasitology**, v.41, n.3-4, p.211-225, 1992.

GARRICK, D. J.; TAYLOR, J. F.; FERNANDO, R. L. Deregressing estimated breeding values and weighting information for genomic regression analyses. **Genetics Selection Evolution**, v. 41, 2009.

GIANOLA, D.; DE LOS CAMPOS, G.; HIL, W. G.; MANFREDI, E.; FERMADO, R. Additive genetic variability and the Bayesian alphabet. **Genetics**, v. 183, p.347-363, 2009.

GODDARD, M. E.; HAYES, B. J. Genomic selection. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 124, n. 6, p. 323–330, 2007.

GODDARD M. Genomic selection: prediction of accuracy and maximization of long term response. **Genetica**, v.136, p.245–257, 2009.

GOLDENBERG, V.; CIAPPESONI, G.; AGUILAR, I. Genetic parameters for nematode resistance in periparturient ewes and post-weaning lambs in Uruguayan Merino sheep. **Livestock Science**, v.127, n.1, p.181-187, 2012.

GORDO, D. G. M.; ESPIGOLAN, R.; TONUSSI, R. L.; JÚNIOR, G. F. A.; BRESOLIN, T.; MAGALHÃES, A. F. B.; FEITOSA, F. L.; BALDI, F. R.; CARVALHEIRO, R.; TONHATI, H.; OLIVEIRA, H. N.; CHARDULO, L. A. L.; ALBUQUERQUE, L.G. Genetic parameter estimates for carcass traits and visual scores including or not genomic information. **Journal of Animal Science**, v.94, n. 5, p.1821-1826, 2016.

GRATTAPAGLIA, D.; RESENDE, M. D. V. Genomic selection in forest tree breeding. **Tree Genetics & Genomes**, v. 7, n. 2, p. 241-255, 2011.

GRENCIS, R. K. Cytokine regulation of resistance and susceptibility to intestinal nematode infection-from host to parasite. **Veterinary Parasitology**, v.100, p.45-50, 2001.

HABIER, D.; FERNANDO, R. L.; KIZILKAYA, K.; GARRICK, D. J. Extension of the bayesian alphabet for genomic selection. **BMC Bioinformatics**, v.12, p.1-12, 2011.

HARRIS, B. L., AND D. L. JOHNSON. Genomic predictions for New Zealand dairy bulls and integration with national genetic evaluation. **Journal of Dairy Science**, v.93, p.1243-1252. 2010.

HAYWARD, A. D.; NUSSEY, D. H.; WILSON, A. J.; BERENOS, C.; PILKINGTON, J.G.; WATT, K. A.; GRAHAM, A. L. Natural Selection on Individual Variation in Tolerance of Gastrointestinal Nematode Infection. **Plos Biology**, v.12, n.7, p.1-13. 2014.

HAYES, B. J.; BOWMAN, P. J.; CHAMBERLAIN, A. J.; GODDARD, M. E. Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. **Journal of Dairy Science**, v.92, p.433-443, 2009.

HE, Q.; LIN, D. Y. A variable selection method for genome-wide association studies. **Bioinformatics**, v.27, p.1-8, 2011.

HENDERSON, C. R. Use of relationships among sires to increase accuracy of sire evaluation. **Journal of Dairy Science**, v. 58, 1731-1738, 1975.

ISMAEL, A.; LOVENDAHL, P.; FOGH, A.; LUND, M. S.; SU, G. Improving genetic evaluation using a multitrait single-step genomic model for ability to resume cycling after calving, measured by activity tags in Holstein cows. **Journal Dairy Science**, v. 100, p. 8188-8196, 2017.

JENKINS, S.; GIBSON, N. High-throughput SNP genotyping. **Comparative and Functional Genomics**, v. 3, n. 1, p. 57-66, 2002.

KUNKEL, E. J.; BUTCHER, E. C. Chemokines and the tissue-specific migration of lymphocytes. **Immunity**. v. 16, p.1-4, 2002.

LARA, A. M. C, VERÍSSIMO, C. J. GAMA, L.T, CUNHA, E. A, SANTOS, BUENO, M. S, SALES, L, OLIVEIRA, M.; SPÓSITO, E. F. Relação Entre Polimorfismos De Proteínas E Infecção Por Nematódeos Gastrintestinais Em Ovelhas. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA, 38., 2001, Viçosa. **Anais...Viçosa MG: Sociedade Brasileira de Zootecnia**, 2001. CD.

LEGARRA, A.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I. A relationship matrix including full *pedigree* and genomic information. **Journal of Dairy Science**, v. 92, p. 4656-4663, 2009.

LI, J.; DAS, K.; FU, G.; LI, R.; WU, R. The bayesian lasso for genome-wide association studies. **Bioinformatics**, v.27, p.516-523, 2011.

LYNCH, M.; WALSH, B. **Genetics and Analysis of Quantitative Traits**. Sinauer Associates, Massachusetts, p.131-177, 980p. 1998.

MADRUGA, M. S.; SOUSA, W. H.; ROSALES, M. D.; CUNHA, M. D. G.; RAMOS, J. L. F. Qualidade da carne de cordeiros Santa Inês terminados em diferentes dietas. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 344, n.1, p. 309-315, 2005.

MALÉCOT, G. **Les Mathématiques de l'Hérédité**. Paris: Masson, 63p., 1948

MANFREDI, M. T.; DI CERBOA, A. R.; ZANZANI, S.; STRADIOTTO, K. Breeding management in goat farms of Lombardy, northern Italy: Risk factors connected to gastrointestinal parasites. **Small Ruminant Research**, v. 88, n. 2, p. 113-118, 2010.

MCMANUS, C.; PAIM, T. P.; MELO, C. B.; BRASIL, B. S. A. F.; PAIVA, S. R. Selection methods for resistance to and tolerance of helminths in livestock. **Parasite**, v.21, 2014.

MEUWISSEN, T. H. E.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. **Genetics**, v.157, p.1819-1829, 2001.

MEEUSEN, E.N.T.; BALIC, A.; BOWLES, V. Cells, cytokines and other molecules associated with rejection of gastrointestinal nematode parasites. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.108, p.121-125, 2005.

MISZTAL, I.; LEGARRA, A.; AGUILAR, I. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full *pedigree*, and genomic information. **Jornal of Dairy Science**, v. 92, 2009.

MISZTAL, I.; AGGREY, S. E.; WILLIAM, M. M. Experiences with a single-step genome evaluation. **Poultry Science**, v. 92, p.2530-2534, 2013.

MOLENTO, M.B., TASCA, C.; GALLO, A.; FERREIRA, M.; BONONI, R.; ESTECCA, E. Método FAMACHA como parâmetro clínico individual de infecção por *Haemonchus contortus* em pequenos ruminantes. **Ciência Rural**, v.34, n.4, p.1139-1145, 2004.

MOLENTO, M. B., VERÍSSIMO, C. J. Método Famacha – Nova estratégia no controle de endoparasitoses em pequenos ruminantes. **Veterinária in Foco**, ed.1, p.17-18. 2003.

NEVES, H. H. R. CARVALHEIRO, R.; QUEIROZ, S. A. Adequacy fo diferente Pseudo-Phenotypes for Model Training and Validation of Genomic Prediction in Beef Cattle. In: WORLD CONGRESS OF GENETICS APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION, 10., 2014, Vancouver. **Anais...** Vancouver: Organizing committee WCGALP, 2014.

NUNES, A. P.; OLIVEIRA, A. C.; BERNE, M. E. A.; BORBA, M. S. S; ECHEVARRIA, F.; VAZ, C. M.; CARVALHO, F. I. F. Estudo da variabilidade genética de resistência a nematódeos gastrintestinais em ovinos da raça Corriedale com marcadores RAPD. **Revista Brasileira Agrociência**, v.13, p.25-33, 2007.



PAIVA, S. R. **Caracterização da diversidade genética de ovinos no Brasil com quatro técnicas moleculares**. 2005. 118p. Tese (Doutorado em Genética e Melhoramento) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG.

PETERS, S.; KIZILKAYA, K.; GARRICK, D.; FERNANDO, R.; REECY, J.; WEABER, R.; SILVER, G.; THOMAS, M. Bayesian genome-wide association analysis of growth and yearling ultrasound measures of carcass traits in Brangus heifers. **Journal of Animal science**, v.90, p.3398-3409, 2012.

PETRINI, J. **Incorporação de informações genômicas no desenvolvimento de índices econômicos para a seleção de bovinos leiteiros**. 2016. 134 f. TESE (Pós graduação em Ciência Animal e Pastagem), Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba, 2016.

PÉRTILE, S. F. N. **Seleção e análise de associação genômica em dados simulados e da qualidade da carne de ovinos da raça Santa Inês**. 2016. 92 f. Tese. (Pós Graduação e Ciência Animal e Pastagens) - Universidade de São Paulo- Escola Superior deAgriculturaa “Luiz de Queiroz”, São Paulo.

PURCELL, S.; NEALE, B.; TODD-BROWN, K.; THOMAS, L.; FERREIRA, M.A.; BENDER, D.; MALLER, J.; SKLAR, P.; DE BAKKER, P.I.; DALY, M.J. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. **The American Journal of Human Genetics**, v. 81, p. 559-575, 2007.

POWELL, E.J.; VISSCHER, P. M.;GODDARD, M. E., Reconciling the analysis of IBD and IBS in complex trait studies. **Nature**, v. 11, p. 800-805, 2010.

PRASAD, K. V. S.; AO, Z.; YOON, Y.; WU, M. X.; RIZK, M.; JACQUOT, S.; [SCHLOSSMAN](#), S. F. CD27, a member of the tumor necrosis factor receptor family, induces apoptosis and binds to Siva, a proapoptotic protein. **Immunology**, v. 94, p.6346–6351, 1997.

PRINCE, L. L. L.; GOWANE, G. R.; SWARNKAR, C. P.; SINGH, D.; ARORA, A. L. Estimates of genetic parameters for faecal egg count of Haemonchus contortus infection and relationship with growth traits in Avikalin sheep. **Tropical Animal Health and Production**, v. 42, p.785–791, 2010.

RADOSTITS, O.M.; BLOOD, D.C.; HENDDERSON, J.A. Clínica Veterinária. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 1994. 1121p.

RAMOS, C.I. BELLATO, V.; ÁVILA, V. S.; COUTINHO, G. C.; SOUZA, A. P. Resistência de parasitos gastrintestinais de ovinos a alguns anti-helmínticos no estado de Santa Catarina, Brasil. **Ciência Rural**, v.32, n.3, p.473-477, 2007.

RATH, S.; SCHRODER, C. H. K.; SILVA, C. R.; FERREIRA, F. O.; DIONIZIO, A. C.; DAL, BOSCO, S. M. Avermectinas no agronegócio brasileiro: Uma solução ou um problema. **Veterinária e Zootecnia**. v. 26, p. 8-24, 2016.

REGO NETO, A. A. **Arquitetura Genética E Associação Genômica Ampla Para Características De Tamanho Corporal Em Ovinos Santa Inês**. 2017. 79 f. TESE (Pos graduação em ciência animal), Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2017.

RESENDE, M. D. V.; LOPES, P. S.; SILVA, R. L.; PIRES, I. E. Seleção genômica ampla (GWS) e maximização da eficiência do melhoramento genético. **Pesquisa Florestal Brasileira**, n. 56, p. 63-77, 2008.

RIGGIO, V.; MATIKA, O.; PONG-WONG, R.; STEAR, M. J.; BISHOP, S. C. Genome-wide association and regional heritability mapping to identify loci underlying variation in nematode resistance and body weight in Scottish Blackface lambs. **Heredity**, v.110,p. 420–429, 2013.

RILEY, D.G.; VAN WYK, J.A. Genetic parameters for FAMACHA score and related traits for host resistance/resilience and production at differing severities of worm challenge in a Merino flock in South Africa. **Veterinary Parasitologic**, v.164, n.1, p.44-52, 2009.

RINCON, G.; WEBER, K. L.; VAN EENENNAAM, A. L. V.; GOLDEN, B. L.; MEDRANO, J. F. Hot topic: Performance of bovine high-density genotyping platforms in Holsteins and Jerseys. **American Dairy Science Association**, v.94, 2011.

RODRIGUES, F. N. **Genética da Resistência à verminose em ovinos Santa Inês**. 2016. 62 f. Dissertação (Pós Graduação em Ciência Animal), Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2016.

SHAKYA, K.P.; MILLER, J.E.; HOROHOV, D.W. A Th2 type of immune response is associated with increased resistance to *Haemonchus contortus* in naturally infected Gulf Coast Native lambs. **Veterinary Parasitology**, v.163, p.57-66, 2009.

SALLÉ, G.; JACQUIET, P.; GRUNER, L.; CORTET, J.; SAUVÉ, C.; PREVOT, F.; GRISEZ, C.; BERGEAUD, J.P.; SCHIBLER, L.; TIRCAZES, A.; FRANCOIS, D.; PERY, C.; BOUVIER, F.; THOULY, J. C.; BRUNEL, J. C.; LEGARRA, A.; ELSÉN, J.M.; BOUIX, J.; RUPP, R.; MORENO, C.R. A genome scan for QTL affecting resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. **Journal of Animal Science**, v.90, p.4690-4705, 2012.

SALES, J. I. M. **AVALIAÇÃO DE ASPECTOS DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA EM CAPRINOS CO-INFECTADOS COM *Corynebacterium Salvador***. 2016, 113 f. TESE (Pós-graduação em Imunologia), Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2016.

SAYERS, G.; GOOD, B.; HANRAHAN, J. P.; RYAN, M.; SWEENEY, T. Intron of the interferon gama gene: It's role i nematode resistance in Sulffolk and Texel sheep breeds. **Research in Veterinary Science**. v.79, p.191-196, 2005.

SCHAEFFER, L. R. Strategy for applying genome-wide selection in dairly cattle. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 123, p.218-223, 2006.

SILVA SOBRINHO, A. G. **Criação de ovinos**. 3. ed. FUNEP: Jaboticabal, 302p. 2006.

SOUSA, W. H.; MORAIS, O. R.; LOBO, R. N. B. Ovinos Santa Inês: Estado da Arte e perspectivas. In: Simpósio Internacional Sobre Caprinos E Ovinos De Corte (SINCORTE), 2., 2003, João Pessoa. **Anais...** João Pessoa: CEEI /EMEPA PB, 2003. p.501-522.

SU, G.; MADSEN P.; NIELSEN U.S.; MÄNTYSAARI E.A.; AAMAND G.P.; CHRISTENSEN O.F.; LUND M.S. Genomic prediction for Nordic Red Cattle using onestep and selection index blending. **Journal of Dairy Science**, v.95, p.909–917, 2012.

SUN, X.; HABIER, D.; FERNANDO, R. L.; GARRICK, D. J.; DEKKERS, J. C. Genomic breeding value prediction and QTL mapping of QTLMAS2010 data using Bayesian methods. **BMC Proceedings**, v.5, 2011.

VANRADEN, P. M. Avoiding bias from genomic pre-selection in converting daughter information across countries. **Interbull Bull.** v.45, p.1–5, 2012.

TEIXEIRA, D. B. A. **Análise Genômica Da Característica Habilidade De Permanência Em Bovinos Da Raça Nelore**. 2016. 38 f. Dissertação (Pós Graduação em Genética e Melhoramento Animal), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Jaboticabal. 2016.

TURNER, L. B.; HARRISON, B. E.; BUNCH, R. J.; PORTO NETO, L. R.; LI, Y. T.; BARENDSE, W. A genome wide association study of tick burden and milk composition in cattle. **Animal Production Science**, v.50, p. 235–245, 2010.

UTSUNOMIYA, Y. T.; CARMO, A. S.; CARVALHEIRO, R.; NEVES, H. H. R.; MATOS, M. C.; ZAVAREZ, L. B.; O'BRIEN, A. M. P.; SOLKNER, J.; McEWAN, J. C.; COLE, J. B.; TASSELL, C. P. V.; SCHENKEL, F. S.; SILVA, M. V. G. B.; PORTO NETO, L. R.; SONSTEGARD, T. S.; GARCIA, J. F. Genome-wide association study for birth weight in Nelore cattle points to previously described orthologous genes affecting human and bovine height. **BMC Genetics**, v.14, 2013.

VANRADEN, P. M. Efficient methods to compute genomic predictions. **Journal of Dairy Science**, v. 91, p. 4414-23, 2008.

VELA, P.A.; KINGRAVI, H.A.; CELEBI, M.E. A comparative study of efficient initialization methods for the K-means clustering algorithm. **Expert Systems with Application**, v.40, n.1, p. 200-210, 2012.

VISSCHER, P. M.; BROWN, M. A.; MCCARTHY, M. I.; YANG, J. Five Years of GWAS Discovery. **The American Journal of Human Genetics**, v.90, p.7-24, 2012.

WANG, H.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; FERNANDO, R.L.; VITEZICA, Z.; OKIMOTO, R.; WING, T.; HAWKEN, R.; MUIR, W.M. 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, n.134, 2014.

YANG, J.; BENYAMIN B.; MCEVOY, B. P.; GORDON, S.; HENDERS, A. K.; NYHOLT, D. R. MADDEN, P. A.; HEATH, A. C.; MARTIN, N. G.; MONTGOMERY, G. W.;

GODDARD, M. E.; VISSCHER, P. M. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human. **Nature Genetics**, v.42, p. 565-571, 2010.

WILKIE, H.; NICOL, L.; GOSSNER, A.; HOPKINS, J. Mucosal Expression of T Cell Gene Variants Is Associated with Differential Resistance to *Teladorsagia circumcincta*. **PLoS ONE**.

WRIGHT, S. Coefficients of inbreeding and relationship. **American Naturalist**, v. 51, p. 636-639, 1917.

## **CAPÍTULO I**

**Parâmetros genéticos genômicos para resistência à verminose em ovinos de corte**

## Parâmetros genéticos genômicos para resistência à verminose em ovinos de corte

Gleyson Vieira dos Santos<sup>(1)</sup> e José Lindenberg Rocha Sarmiento<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Pós Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – UFPI. e-mail: [gleyson.vieira@yahoo.com](mailto:gleyson.vieira@yahoo.com)

<sup>(2)</sup>Professor do DZO/UFPI e Pesquisador do CNPq, e-mail: [sarmiento@ufpi.edu.br](mailto:sarmiento@ufpi.edu.br)

**Resumo:** Objetivou-se estimar componentes de (co) variâncias e parâmetros genéticos para a característica resistência à verminose em ovinos Santa Inês, por meio de modelo animal tradicional e modelo com informações genômicas, em análises uni e multicaracterísticas. Para tanto, foram utilizadas informações contagem de ovos por grama de fezes (OPG), grau de anemia (FAMACHA) e resistência genética à verminose (RV) oriundas de 1.478 animais criados nos estados do Piauí e Maranhão, com registro na Associação Brasileira de Criadores de Ovinos. Desse total, foram genotipados 271 animais utilizando-se SNPs Chip de alta densidade Ovine 50K da Illumina. Após o controle de qualidade, foram utilizados 43.164 SNPs. Os componentes de (co) variância e parâmetros genéticos foram estimados adotando um modelo com informações genômicas e um modelo tradicional (com base nas informações de *pedigree*), em análises unicaracterística e multicaracterística. Para comparação dos modelos foi utilizada a acurácia de predição. Quando a informação genômica foi adotada, verificou-se ganho relativo em acurácia de 33,3%, 77,7% e 30,3% na análise unicaracterística para RV, OPG e FAMACHA, respectivamente. Independente da análise utilizada, houve ganho de acurácia em todas as características estudadas com a inclusão de informação genômica, principalmente devido à redução do erro de predição, o que resultou em consequente aumento na acurácia. Para RV, as estimativas de herdabilidade variaram de 0,25 (modelo unicaracterístico genômico) a 0,54 (modelo multicaracterístico tradicional). Com relação a FAMACHA, considerando os modelos multicaracterísticos, a estimativa de herdabilidade variou de 0,54 com modelo tradicional a 0,46 com modelo genômico. As estimativas de correlação genética variaram de 0,22 a 0,69. A inclusão da informação genômica proporcionou estimativas de parâmetros genéticos mais acurados para RV, OPG e FAMACHA, em comparação ao modelo animal com informações de *pedigree*, em análises uni e multicaracterística.

**Palavras-chave:** acurácia, correlação genética, herdabilidade, modelo animal, polimorfismo de nucleotídeo simples

## Genetic genomic parameters for resistance to nematode infection in meat sheep

Gleyson Vieira dos Santos<sup>(1)</sup> e José Lindenberg Rocha Sarmiento<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Pós Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – UFPI. e-mail: [gleyson.vieira@yahoo.com](mailto:gleyson.vieira@yahoo.com)

<sup>(2)</sup>Professor do DZO/UFPI e Pesquisador do CNPq, e-mail: [sarmiento@ufpi.edu.br](mailto:sarmiento@ufpi.edu.br)

**Abstract:** In this study we aimed to estimate (co)variance components and genetic parameters for resistance to nematode infection in Santa Inês sheep by traditional BLUP and using genomic information, in single- and multi-trait analyses. Information of faecal egg count (FEC), degree of anemia (FAMACHA) and resistance to nematode infection (RNI) from 1,478 sheep reared in the states of Piauí and Maranhão (Brazil) and registered by the Brazilian Association of Sheep Breeders were used. A total of 271 animals were genotyped using the Illumina Ovine SNP 50K. After quality control, 43,164 SNPs were used. The (co) variance components and genetic parameters were estimated using a model with genomic information and a traditional model (based on pedigree information), in single- and multi-trait analyses. For the comparison of models, the accuracy of prediction was used. When genomic information was used in single-trait analysis the relative gains in accuracy were 33.3, 77.7 and 30.3% for RNI, FEC and FAMACHA, respectively. Regardless of the analysis used, there was a gain of accuracy for all the traits in study. These gains were primarily due to the reduction of the prediction error, which consequently resulted in increase in accuracy. For RNI the heritability estimates ranged from 0.25 (single-trait genomic model) to 0.54 (traditional multi-trait model). Considering the multi-trait models, the heritability estimates for FAMACHA ranged from 0.54 using the traditional model to 0.46 using the genomic model. Estimates of genetic correlation ranged from 0.22 to 0.69. The inclusion of genomic information provided more accurate estimates of genetic parameters for RNI, FEC and FAMACHA, in comparison with the pedigree-based animal model, in single- and multi-trait analyses.

**Keywords:** accuracy, animal model, genetic correlation, heritability, single nucleotide polymorphism

## Introdução

À verminose consiste em um dos principais fatores limitantes na ovinocultura, pois quando o animal apresenta alta carga parasitária pode rapidamente chegar a óbito, ou, gerar prejuízos, como perda de peso, queda no desempenho produtivo e reprodutivo e menor desenvolvimento corporal (MARTINS et al., 2017).

Devido a isso, a resistência à verminose vem sendo objeto de estudo ao longo dos tempos (BISHOP et al., 1996; SAYERS et al., 2005; BERTON et al., 2017;). Como a resistência genética à verminose é uma característica de difícil mensuração, as pesquisas são realizadas com base em características que estão de alguma maneira, associadas com a resistência a verminose, como por exemplo, contagem de ovos por grama de fezes (OPG) (ASSENZA et al., 2015) ou coloração da mucosa conjuntiva medida pelo método de FAMACHA (RYLEY; VAN WYK, 2009). Já ARAUJO (2017) propôs à característica resistência à verminose como sendo uma combinação de OPG, escore de condição corporal, contagem de hematócrito e FAMACHA por meio de análise de agrupamento, o que possibilitou separar os animais em subgrupos que possam inferir sobre a resistência ou não do animal, de modo a facilitar os estudos genéticos para resistência a verminose.

Na seleção genética, é de fundamental importância que as estimativas dos componentes de variâncias bem como a predição dos valores genéticos sejam o mais acurados possíveis. Porém, tanto a estimação quanto a predição de valores genéticos mais acurados é dificultada pelo número limitado de registros fenotípicos das características associadas com a resistência à verminose, principalmente em ovinos de corte, em virtude do baixo número de rebanhos com boa escrituração zootécnica.

Uma alternativa para melhorar a acurácia na estimação dos parâmetros para características com pequeno número de registros fenotípicos, seria o uso de modelos multicaracterísticos (ISMAEL et al., 2017), que utiliza informações adicionais de características correlacionadas. Além disso, o uso de informações genômicas pode melhorar a acurácia na estimação dos parâmetros genéticos e a predição de valores genéticos, principalmente para características de difícil mensuração em diferentes espécies (DAETEYLER et al., 2012; ISMAEL et al., 2017; LOPES et al., 2017).

Em estudos comparando as estimativas de parâmetros genéticos para OPG e crescimento em ovinos, com informações de pedigree e informações genômicas, ASSENZA et al. (2014) verificaram que o uso das informações moleculares aumenta a acurácia das estimativas de parâmetros genéticos. Poucos são os trabalhos que utilizam modelos



multicaracterísticos com informações genômicas na estimação dos componentes de variâncias e parâmetros genéticos podendo-se citar apenas LOURENÇO et al. (2014) e ISMAEL et al. (2017), ambos em com bovinos leiteiros.

Assim, objetivou-se com esta pesquisa estimar os componentes de (co)variâncias e parâmetros genéticos para a característica resistência à verminose por meio de uma abordagem tradicional baseada nas informações de *pedigree* e abordagem que combina informações de *pedigree* com informações genômicas em análises uni e multicaracterísticas.

### **Material e Métodos**

Foram utilizadas informações de 1.478 ovinos da raça Santa Inês com idade superior a oito meses pertencentes a rebanhos criados no Meio-Norte do Brasil (estados do PI e MA), dos quais 498 animais tinham registro de contagem de ovos por grama de fezes (OPG), 555 de FAMACHA, e 275 animais com informações da característica de RV. O sistema de produção predominante adotado pelas fazendas foi o semi-intensivo, de modo que os animais passavam parte do tempo no pasto e posteriormente eram recolhidos ao final da tarde. Os fenótipos foram coletados apenas quando a vermifugação tinha sido realizada a mais de 30 dias do dia da coleta.

As características consideradas na pesquisa foram resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA). A característica resistência à verminose foi determinada de acordo com ARAUJO (2017), em que o autor analisou qual a melhor forma de representar a característica resistência à verminose (RV) com base em análise de agrupamento por meio do método k-means. No presente estudo, a característica resistência genética à verminose, foi formada com auxílio da análise de agrupamento não hierárquico utilizando o algoritmo K-means, a partir da combinação das características OPG, FAMACHA, escore de condição corporal (ECC) e contagem de hematócrito (HCT).

O procedimento K-means iniciou-se com a escolha do K-subgrupos (K=3) e o posicionamento dos centroides de cada grupo no espaço de atributos. Na definição dos centroides foram levadas em consideração as características associadas à resistência a verminose citadas anteriormente, determinando o centroide como ponto médio para cada grupo. Depois da definição da localização destes centroides, cada animal foi associado ao centroide mais próximo, por meio da distância euclidiana como medida de similaridade (OLIVEIRA et al., 2015). Assim, quando todos os animais foram associados a algum

centroide, estes foram recalculados. Este procedimento repetiu-se até que não houvesse diferença nos centros dos grupos. As características ECC e HCT foram utilizadas somente para a determinação da característica RV. Foram formados três grupos a partir das combinações das características OPG, FAMACHA, ECC e HCT. Desta forma, a resistência à verminose foi determinada como categórica, em que o valor 1 foi atribuído aos animais resistentes, 2 aos animais com resistência intermediária e 3 aos animais sensíveis. Animais que foram alocados na classe 1 para a característica resistência possuíam os menores valores para OPG e FAMACHA e os maiores para ECC e HCT. Os animais com valores opostos para essas mesmas características foram alocados na classe 3. Já os animais com valores intermediários foram designados a classe 2, de modo a constituir a característica resistência a verminose com os fenótipos 1, 2 e 3.

As amostras de fezes para contagem de ovos por grama de fezes (OPG) foram coletadas diretamente da ampola retal. Para quantificar o número de ovos por grama de fezes, foi utilizada uma solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) e leitura ao microscópio em câmara McMaster conforme GORDON; WHITLOCK (1939).

A coloração da conjuntiva ocular dos animais foi realizada de acordo com o método FAMACHA, com atribuição de nota variando de 1 (coloração vermelho robusto) a 5 (coloração pálida, branco) (VAN WYK; BATH, 2002).

Amostras de sangue que foram utilizadas para realizar a extração do DNA foram coletadas da veia jugular, após a realização da antisepsia do local (álcool iodado), com auxílio de agulha acoplada diretamente em tubos à vácuo contendo anticoagulante EDTA.

A extração do DNA foi realizada com o Kit da Qiagen DNeasy Blood & Tissue segundo o protocolo estabelecido pelo fabricante. Terminada a extração, a qualidade do DNA foi verificada em gel de agarose a 1%, em tampão SB 1X por 60 minutos a 60V. Os géis foram posteriormente visualizados e registrados em fotodocumentador (L-PIX Locus Biotecnologia). Após a extração, foi realizada a quantificação do DNA, por meio de Fluorespectofotômetro NanoDrop 3300, com o kit Intercalante AccueBlue dsDNA. O DNA obtido foi estocado em freezer a -20°C até as análises subsequentes.

A genotipagem foi realizada para 271 animais com o chip de alta densidade *BeadChip Ovine SNP50k*, que contem 54.241 SNPs uniformemente espaçados nos cromossomos do genoma ovino. O chip de SNPs foi fabricado de acordo com a tecnologia Infinium da Illumina™, usando a plataforma iScan. O protocolo de genotipagem, que foi seguido de acordo com o fabricante (disponível em [www.illumina.com](http://www.illumina.com)), consistiu nos seguintes passos

principais: (1) amplificação isotérmica; (2) incubação das amostras (overnight); (3) fragmentação das amostras, (4) precipitação e ressuspensão, (5) preparação do BeadChip e (6) hibridização (overnight); (7) extensão enzimática de uma única base, (8) visualização das imagens na plataforma iScan e (9) resultados gerados.

O processo de amplificação isotérmica visou aumentar na ordem de centenas de vezes a concentração do DNA, evitando assim, que este fosse um fator limitante e influenciasse, de forma negativa, os resultados. O material sofreu precipitação com álcool e ressuspensão. O DNA foi submetido à ação de enzimas do tipo end-point que fragmentam em locais específicos da sequência, evitando a quebra excessiva do DNA. Posteriormente a esses processos, o DNA genômico se anelou a 50 bases ligadas covalentemente a cada Bead, (representa um locus específico). A lâmina foi submetida a corantes que foram incorporados aos Beads e que permitiram a diferenciação dos genótipos. Por fim, os fluoróforos ligados aos Beads foram submetidos a um conjunto de lasers que permitiu que o sinal de fluorescência fosse captado e analisado pela plataforma iScan.

O controle de qualidade dos genótipos foi realizado com o pacote HapEstXXR do programa estatístico R, de modo que, considerou-se SNPs localizados em cromossomos autossômicos com Genecall Score  $> 0,70$ , Minor Allele Frequency (MAF) $>0,05$ , além de Call Rate $>0,95$  e SNPs em equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $P > 10^{-5}$ ). Após o controle de qualidade restaram para as análises 43.164 SNPs.

A idade dos animais foi agrupada em três classes de idade (CI), assim discriminadas: CI=1 animais com até dois anos de idade; CI=2 animais com idade superior a dois anos e menor que quatro anos; e CI=3 animais com idade igual ou superior a quatro anos. O tipo de nascimento (TN) dos animais foi considerado na análise como: parto simples (TN=1) e parto múltiplo (TN=2). Para OPG foi utilizada a transformação logarítmica, com base na fórmula  $OPG = \log_{10} (OPG + 10)$ , porque esta característica não atende a pressuposição de normalidade.

Para a formação dos grupos contemporâneos (GC) foram considerados ano de nascimento, estado de cada propriedade (local), tipo de nascimento e propriedade. Grupos de contemporâneos com menos de dois animais foram excluídos. Após análise desses fatores, editou-se um arquivo considerando as características estudadas, as identificações dos animais, grupos de contemporâneos, sexos e classe de idade. A matriz dos numeradores dos coeficientes de parentesco de Wright continha 1478 animais, deste 498 tinham informações de

contagem de ovos por grama de fezes (OPG), 555 de FAMACHA, e 275 animais com informações da característica de RV.

Os componentes de variância foram estimados utilizando modelo animal linear para OPG e de limiar para FAMACHA e RV, por meio da Inferência Bayesiana (GIANOLA; FERNANDO, 1986), adotando duas abordagens. A primeira foi realizada baseada no pedigree, incluindo a matriz de relacionamentos A no modelo genético em análise unicaracterística (U-MA) e multicaracterística (M-MA). Na segunda abordagem foi utilizado modelo animal genômico de passo único (AGUILAR et al., 2009; LEGARRA et al., 2010; MISZTAL et al., 2009) que utiliza a matriz H, a qual combina a matriz A e a matriz G para os animais genotipados, mediante análise unicaracterística (U-MAG) e multicaracterística (M-MAG).

O modelo genético é expresso a seguir:

$$Y = X\beta + Z\alpha + e \quad [ 1 ]$$

em que:  $Y = (Y_1, Y_2 \text{ e } Y_3)$  são os vetores das observações fenotípicas (RV, OPG e FAMACHA);  $X = (X_1, X_2, \text{ e } X_3)$ , são as matrizes (n x p) de incidência relacionando os fenótipos aos efeitos sistemáticos;  $\beta = (\beta_1, \beta_2, \text{ e } \beta_3)$  são os vetores de efeitos sistemáticos que incluiu grupos contemporâneos (ano de nascimento, estado, tipo de nascimento e propriedade), sexo, e idade do animal;  $Z = (Z_1, Z_2 \text{ e } Z_3)$  são matrizes (n x n) de incidência do efeito genético aditivo;  $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2 \text{ e } \alpha_3)$  são os vetores efeito genético aditivo direto de cada animal, com  $\sim N(0, A\sigma_a^2)$  na abordagem baseada no *pedigree* e  $\alpha \sim N(0, H\sigma_a^2)$  para abordagem genômica, em que  $\sigma_a^2$  é a variância genética aditiva e H é a matriz de relacionamento que combina a informações de *pedigree* com as genômicas; e é o vetor de efeitos residuais,  $e \sim N(0, I\sigma_e^2)$ .

A matriz H foi calculada de acordo com proposto por LEGARRA et al.(2009), como a seguir:

$$H = A + \begin{Bmatrix} A_{12}A_{22}^{-1} & 0 \\ 0 & I \end{Bmatrix} \{G - A_{22}\} \{I \quad I\} \begin{Bmatrix} A_{22}A_{21}^{-1} & 0 \\ 0 & I \end{Bmatrix}, \quad [ 2 ]$$

em que, I é uma matriz de identidade, os subscritos 1 e 2 denotam animais não genotipados e genótipos, respectivamente e G é a matriz de relacionamentos genéticos construída e dimensionada como descrito por VANRADEN (2008).

$$G = \frac{(M-P)(M-P)'}{2 \sum_{j=1}^m p_j(1-p_j)'} \quad [ 3 ]$$

em que M é uma matriz que especifica quais alelos de marcador cada indivíduo herdou com m colunas (m é o número total de marcadores) e n linhas (n é o número total de indivíduos

genotipados); e  $P$  é uma matriz com a frequência do segundo alelo ( $p_j$ ), expressa em  $2p_j$ .  $M_{ij}$  foi assumido 0 se o genótipo do indivíduo  $i$  para SNP  $j$  fosse homocigoto AA, 1 se heterocigoto ou 2 se o genótipo fosse homocigoto BB.

A inversa da matriz  $H$  foi calculada como segue:

$$H^{-1} = A^{-1} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & G^{-1} - A_{22}^{-1} \end{bmatrix} \quad [4]$$

em que  $A^{-1}$  é a inversa da matriz de parentesco baseada na informação de *pedigree*,  $G^{-1}$  é a inversa da matriz de parentesco genômico, que foi construída e dimensionada como descrito por VANRADEN (2008), e  $A_{22}^{-1}$  é a inversa da matriz de parentesco baseada no *pedigree* para animais genotipados. A matriz  $H$  foi construída dimensionando  $G$  baseada em  $A_{22}$  considerando que a média da diagonal de  $G$  é igual à média da diagonal de  $A_{22}$  e a média dos elementos fora da diagonal de  $G$  é igual à média dos elementos fora da diagonal em  $A_{22}$ , para reduzir o viés nas variâncias genéticas e genômicas dos EBVs (VITEZICA et al., 2011).

Para a estimativas das distribuições à posteriori dos componentes de (co)variâncias, parâmetros genéticos e valores genéticos preditos nos diferentes cenários descritos anteriormente, foi utilizada uma única cadeia de 800.000 de ciclos com descarte inicial de 100.000 ciclos (*burn-in*) e retirando-se uma amostra a cada 100 ciclos, totalizando 7.000 amostras, a partir das quais as inferências foram realizadas.

A dimensão de *burn-in* e o intervalo de amostragem para o tamanho de cadeia foram definidos por meio de análises preliminares, com as quais a convergência e a distribuição das amostras foram avaliadas utilizando o programa POSTGIBBSF90 (MISZTAL et al., 2002), que permite análises gráficas, o teste diagnóstico de GEWEKE (1992) e o erro de Monte Carlo (SORENSEN; GIANOLA, 2002).

As estimativas oriundas da análise sob o modelo [1] foram posteriormente adotadas na predição dos valores genéticos, desenvolvidas nos programas da família BLUPF90 (MISZTAL et al., 2002). Esta predição foi realizada sob abordagem BLUP tradicional, baseada na matriz de relacionamentos  $A$ , e ssGBLUP, baseada na matriz  $H$ , incluindo-se os efeitos descritos no modelo [1].

O critério utilizado para a comparação dos dois modelos e a inclusão da informação genômica foi a habilidade preditiva ( $r_i$ ) conforme sugerido por VAN VLECK (1993).

$$r_i = \frac{\sigma_a^2 - ep_i^2}{\sigma_a^2} \quad [5]$$

em que  $\sigma_a^2$  é a variância genética aditiva da característica,  $ep_i$  é o erro padrão do valor genético predito de cada animal. Desta forma, a acurácia de cada modelo, com e sem informação genômica, foi calculada como a média da acurácia predita para os valores genéticos de todos os animais participantes da análise.

### **Resultados e discussão**

De acordo com os critérios adotados a convergência da cadeia de Gibbs foi alcançada para todas as características estudadas, assim como o tamanho da cadeia de Gibbs utilizada foi suficiente para obtenção da estacionalidade das *posteriori* das distribuições marginais, independente do modelo adotado. Resultado diferente foi verificado por BABA et al. (2016), em que o modelo animal com informação genômica exigiu uma cadeia maior para convergência em comparação com o modelo animal Tradicional. Os autores atribuíram esse aumento da cadeia devido ao maior número de informações com a inclusão das informações genômicas.

Os valores das acurácias preditivas de cada modelo variaram de 0,002 com modelo animal unicaracterístico tradicional (U-MA) a 0,36 com os modelos animal multicaracterístico genômicos (M-MAG) (Tabela 1). A maior eficiência foi verificada com os modelos genômicos, unicaracterístico(U-MAG) e multicaracterístico (M-MAG). A acurácia preditiva para RV com modelo animal unicaracterístico tradicional (U-MA) foi de 0,11, já quando foi adotando o modelo animal unicaracterístico genômico a acurácia foi igual a 0,20, o que corresponde a um ganho em acurácia igual a 45%, caracterizando maior eficiência do modelo para estimar os componentes de (co)variância e parâmetros genéticos. Este mesmo cenário foi observado para as características OPG e FAMACHA, com ganhos em acurácia, iguais, respectivamente, a 0,80 e 0,99%.

Em outro cenário, para as características RV, OPG e FAMACHA, considerando modelos unicaracterísticos tradicional (U-MA), as acurácias foram, respectivamente, 0,11, 0,02 e 0,002. Já ao considerar o modelo multicaracterístico tradicional (M-MA), as acurácias aumentaram, respectivamente, para 0,24, 0,08 e 0,23, o que indica a maior habilidade preditiva exercida pelos modelos multicaracterísticos. Um aumento nas acurácias também foi verifica quando são comparados os modelos uni e multicaracterístico genômicos. O aumento na acurácia com o uso dos modelos multicaracterísticos genômicos se deve à quantidade adicional de informação disponível proporcionada pelo modelo multicaracterístico aliada com as informações genômicas que proporcionam estimativas de parentesco mais acuradas.

ISMAEL et al. (2017) também verificaram a superioridade do modelo multicaracterístico em relação aos unicaracterísticos. Em estudo com informações de gado leiteiro, [AGUILAR et al. \(2011\)](#) verificaram que o uso de um modelo multicaracterísticos dobrou a acurácia da predição genômica para a taxa de concepção em bovinos da raça Holstein dos EUA.

**Tabela 1.** Acurácias preditivas e eficiência ao incluir as informações genômicas (entre parênteses) utilizando modelos uni (U) e multicaracterístico (M), com (MAG) e sem (MA) informações genômicas, para as características resistência a verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA) em ovinos Santa Inês.

	Unicaracterístico		Multicaracterístico		EF
	U-MAG	U-MA	M-MAG	M-MA	
RV	<b>0,20 (45%)</b>	0,11	<b>0,36 (33,3%)</b>	0,24	<b>44,44%</b>
OPG	<b>0,10 (80%)</b>	0,02	<b>0,36 (77,7%)</b>	0,08	<b>72,22%</b>
FAMACHA	<b>0,17 (99%)</b>	0,002	<b>0,33 (30,3%)</b>	0,23	<b>48,48%</b>

EF; Eficiência comparando os modelos unicaracterísticos e multicaracterístico genômicos.

Ao incluir as informações genômicas TONUSSI et al. (2017) verificaram ganhos médio em acurácia de 30% ao ser adotado o modelo genômico em relação modelo tradicional em uma população simulada de bovinos de corte com presença de reprodutores múltiplos. Esses autores recomendam o uso da informação genômica, especialmente para situações de incerteza de informação no *pedigree*.

Ao ser considerado os modelos multicaracterísticos, M-MA e M-MAG, verifica-se que, a inclusão da informação genômica aumentou a acurácia para as características RV, OPG e FAMACHA (33,3%, 77,7% e 30,3%, na mesma ordem). No geral as acurácias obtidas com os modelos com informação genômica foram superiores às estimativas com o uso do modelo tradicional, independente do uso do modelo em análise uni ou multivariada. A explicação do aumento observado da acurácia é que os dados genômicos fornecem outra fonte de informação, de forma a tornar a análise mais robusta. Outra possível explicação para a maior eficiência dos modelos genômicos frente aos tradicionais, seria o fato de que as informações de *pedigree* poderia estar sujeito a erros, como observado por (CARNEIRO et al., 1999; CARNEIRO et al., 2006; REGO NETO, 2017), já com o uso das informações moleculares esses erros são minimizados e o parentesco estimado seja mais próximo do verdadeiro,

fazendo com que as estimativas dos parâmetros genéticos sejam, também, mais próximo do verdadeiro valor.

Os componentes de variâncias diferiam tanto no modelo utilizado quanto no tipo de análise utilizada (Tabela 2). Associando estas diferenças nas estimativas dos componentes de variâncias com a eficiência obtida com os modelos genômicos, fica evidente que com o uso desses modelos os componentes de variâncias estimados adotando os modelos genômicos são mais próximos dos verdadeiros valores, dada a maior acurácia. No cenário em que são comparadas as estimativas dos componentes de variâncias, adotando análises unicaracterísticas com modelo genômico (U-MAG) e modelo tradicional (U-MA), verifica-se comportamentos diferentes quanto às variâncias genéticas aditivas. A variância genética aditiva para RV diminui de 5,88 com U-MA, para 3,83 considerando o modelo com informações genômicas (U-MAG). Para OPG e FAMACHA ocorreu o contrário, as variâncias genéticas aditivas aumentaram de 0,04 e 0,07 para respectivamente, 0,07 e 0,17 ao adotar o U-MAG.

Ao analisar as variâncias residuais para RV, obtidas com os dois modelos, por meio da análise unicaracterísticas é notório que ao considerar o modelo U-MA, parte da variância residual foi direcionada para a variância aditiva. Já ao considerar o modelo U-MAG ocorreu o contrário. Para OPG e FAMACHA ocorreu o contrário, a variância residual diminui de 0,62 e 0,28 para, respectivamente 0,60 e 0,20 ao considerar o U-MAG.

Em outro cenário, em que são comparadas as estimativas de componentes de variâncias obtidos com os modelos genômicos em análises uni (U-MAG) com as obtidas em análises multicaracterísticas (M-MAG), as variâncias genéticas aditivas para as características RV, OPG e FAMACHA aumentaram de 3,83, 0,07 e 0,17 para, respectivamente, 8,29, 0,26 e 0,20. Já ao comparar os modelos tradicionais em análises uni (U-MA) com as multicaracterísticas (M-MA) às variâncias genéticas aditivas para as características RV, OPG e FAMACHA, aumentaram de 5,88, 0,04 e 0,07 com U-MA para 9,52, 0,29 e 0,23 com M-MA. Uma das causas do aumento das variâncias genéticas aditivas se deve ao fato dos modelos multicaracterísticos utilizarem maior número de informações levando em consideração as relações entre as características, no qual possibilitaram resgatar parte da variância genética aditiva (SARMENTO et al., 2006), ou ainda a redução do viés existente nas análises que consideram apenas o desempenho de uma característica individualmente como critério de avaliação (PEDROSA et al., 2014).



Outro fator que contribui para as mudanças nos componentes de variância foram as informações genômicas, pois com o uso das mesmas é calculado o parentesco realizado. Além disso, a matriz de relações genômicas captura tanto a segregação mendeliana quanto os relacionamentos genéticos através de ancestrais comuns desconhecidos, que não estão disponíveis no *pedigree* conhecido (SU et al. 2012). Com isso os componentes de variâncias são estimados com maior acurácia, ou seja, com o uso das informações genômicas ocorre uma melhor partição dos componentes de variâncias.

As estimativas da variância residual para as características RV e OPG foram mais altas, quando obtidas com os modelos genômicos em análises unicaracterísticas (U-MAG) em comparação às estimadas com os modelos genômicos em análises multicaracterísticas (M-MAG). Já para a característica FAMACHA, a maior variância residual foi verificada ao adotar o M-MAG (Tabela 2). O mesmo comportamento foi verificado ao comparar as variâncias residuais obtidas com os modelos U-MA com M-MA.

De forma geral, ao considerar os modelos tradicional (M-MA) e genômico (M-MAG) multicaracterísticos, as estimativas de variância genética aditiva para as características RV, OPG e FAMACHA aumentaram quando comparados com as estimativas obtidas com os modelos tradicional (U-MA) e modelos genômico unicaracterísticos (U-MAG). Ao adotar o modelo genômico multicaracterístico (M-MAG) as estimativas de variâncias genéticas aditivas para RV, OPG e FAMACHA diminuíram quando comparadas com as obtidas com modelo tradicional multicaracterístico (M-MA) (Tabela 2).

Quando comparada a inclusão ou não das informações genômicas dentro da mesma análise, ficou evidente que os componentes de variâncias foram diferentes, indicando que com os modelos genômicos a partição dos componentes de variância foi mais eficiente. Uma possível explicação é o fato da inclusão das informações genéticas genômicas, possibilitar estimação do coeficiente de parentesco entre os animais mais próximo do real do que o parentesco calculado com base nas informações de *pedigree*. O uso de estimativas de componentes de variâncias errôneas pode afetar as estimativas de herdabilidades e valores genéticos, comprometendo o conhecimento dos valores mais próximos dos verdadeiros, o que conseqüentemente irá refletir nos ganhos genéticos a serem alcançados na população sob seleção com estimativas menos acuradas.

Ao adotar o modelo animal genômico leva-se em consideração o parentesco realizado entre os animais por meio da matriz de parentesco genômica, tais matrizes tem o potencial de

explicar, de forma mais acurada, quase a totalidade da variância genética (VANRADEN, 2008; YANG et al., 2011).

**Tabela 2.** Estimativas de componentes de variâncias e herdabilidade das características de resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG), coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA) em ovinos Santa Inês por meio de modelos multicaracterísticos.

		Modelo Animal Genômico				Modelo Animal Tradicional			
		$\sigma_a^2$	$\sigma_e^2$	$\sigma_f^2$	$h^2$	$\sigma_a^2$	$\sigma_e^2$	$\sigma_f^2$	$h^2$
UNI	RV	3,83	11,64	15,46	0,25	5,88	9,70	15,58	0,38
	OPG	0,07	0,60	0,67	0,10	0,04	0,62	0,66	0,06
	FAMACHA	0,17	0,20	0,37	0,45	0,07	0,28	0,34	0,20
MULT	RV	8,48	8,70	17,18	0,49	9,52	8,03	17,55	0,54
	OPG	0,26	0,53	0,79	0,33	0,29	0,51	0,80	0,36
	FAMACHA	0,20	0,42	0,62	0,32	0,23	0,40	0,63	0,37

$\sigma_a^2$  – variância genética aditiva;  $\sigma_e^2$  - variância residual;  $\sigma_p^2$  - variância fenotípica;  $h^2$  - herdabilidade; UNI – análise unicaracterística; MULT – análise multicaracterística.

Para a característica RV as estimativas de herdabilidade obtidas adotando os modelos genômico (U-MAG) e tradicional (U-MA) unicaracterísticos foram, respectivamente, 0,25 e 0,38. Quando foi considerado o modelo genômico multicaracterístico(M-MAG) a estimativa foi igual a 0,46, ao passo que com modelo tradicional multicaracterístico(M-MAG) a herdabilidade estimada aumentou para 0,54 (Tabela 2). Quando comparado os modelos dentro de cada análise, verifica-se que as estimativas de herdabilidade obtidas com os modelos genômicos foram menores do que as obtidas com os modelos tradicionais, sendo que com os modelos genômicos foi possível estimar as herdabilidade mais próximas do verdadeiro valor para a característica, uma vez que os mesmos apresentaram maior acurácia.

A escolha dos modelos e tipos de análises interferiram nas estimativas de herdabilidade para RV, e conseqüentemente, nas tomadas de decisões, uma vez que a herdabilidade participa diretamente da predição do ganho genético. Por exemplo, a estimativa de herdabilidade obtida com a análise unicaracterística adotando modelo tradicional (U-MA) foi aproximadamente 34% superior a obtida com o modelo genômico (U-MAG). Com base na herdabilidade estimada com o U-MA (0,38) poderia esperar que o ganho genético fosse maior, quando na verdade o ganho seria menor, de acordo com o valor de herdabilidade estimada com o modelo U-MAG (0,25). Já ao considerar os modelos em análises multicaracterísticas

tradicional (M-MA) e genômico (M-MAG) as estimativas de herdabilidades foram altas, respectivamente, iguais a 0,54 e 0,49. Com isso a seleção dos animais possibilitará ganhos genéticos satisfatórios.

ARAÚJO (2017) estimando parâmetros genéticos com um modelo tradicional para a resistência genética à verminose obteve herdabilidade igual a 0,33 em análise unicaracterística e 0,52 com análise multicaracterística. Confrontado as estimativas de herdabilidades obtidas com o modelo uni e multicaracterístico genômico, percebe-se que ocorreu aumento ao adotar o modelo multicaracterístico genômico (M-MAG). Isso se deve principalmente ao aumento da variância genética aditiva, mesmo aumento também verificado ao se adotar o modelo animal tradicional.

Com relação à característica OPG as estimativas de herdabilidade variaram de 0,06 com o modelo tradicional (U-MA) a 0,10 com modelo genômico (U-MAG), ambos em análise unicaracterística. Com base nesses valores de herdabilidade a seleção fenotípica promoveria baixo ganho genético, pois a característica é bastante influenciada pelo ambiente, assim, métodos de seleção mais eficientes, como a metodologia BLUP, seria mais eficiente.

Estimativas de herdabilidade semelhantes para OPG foram encontradas por BERTON et al. (2017), que também encontraram herdabilidade igual a 0,10 adotando o modelo genômico em análise unicaracterística. Já RODRIGUES (2016) ao adotar modelo tradicional em análise unicaracterística, obteve estimativa igual a 0,05. Ao considerar os modelos multicaracterísticos as estimativas de herdabilidades foram de magnitude moderada a alta, de 0,36 com modelo tradicional (M-MA) e 0,33 com o modelo genômico (M-MAG), possibilitando assim obter ganhos genéticos satisfatórios, quando comparada com as estimativas obtidas com os modelos unicaracterísticos. Quando compara-se os modelos multicaracterísticos, tradicional e genômico, percebe-se diminuição da estimativa de herdabilidade, passando de 0,36 com modelos tradicional (M-MA) para 0,33 adotando modelo genômico (M-MAG). Essa diminuição se deve a correta partição dos componentes de variância, ou seja, parte da variância residual estava sendo considerada como variância aditiva considerando M-MA.

Para a característica FAMACHA, verificou-se estimativa de herdabilidade de baixa magnitude, igual a 0,20, quando considerado o modelo U-MA, e 0,45 ao adotar o modelo U-MAG, aumento de aproximadamente 44%. A estimativa de herdabilidade obtida com o modelo U-MAG foi superior a obtida por BERTON et al. (2017), embora sejam valores

próximos, no qual obteve estimativa de herdabilidade igual a 0,35 utilizando modelo genômico em análise unicaracterística.

Ao analisar as estimativas das correlações genéticas verifica-se que, ocorreram diferenças entre os valores estimados para as correlações. Entre RV e OPG a correlação genética estimada foi igual a 0,59, adotando modelo animal genômico multicaracterístico (M-MAG) e igual a 0,69 com o modelo animal tradicional multicaracterístico (M-MA), ambas foram positivas, porém com uma diferença na magnitude (Tabela 3). Os valores das correlações genéticas positivas indicam que parte dos genes estão envolvidos na expressão das duas características. Assim, ao selecionar os animais considerando menores valores genéticos para OPG pode ocorrer indiretamente melhoria na resistência genética dos ovinos, expressa pelos menores valores de RV. De acordo com a correlação genética estimada com o modelo tradicional, espera-se que a relação genética entre as duas fosse maior, porém, ao considerar o modelo mais acurado (M-MAG) verificou-se uma estimativa de correlação genética entre RV e OPG moderada, o que sugere que a seleção de animais resistentes somente com base no OPG pode não seria tão eficaz. A correlação genética estimada nesta pesquisa por meio do modelo M-MA foi menor do que a encontrada por ARAUJO (2017), que foi de 0,77 entre RV e OPG, todavia a estrutura de dados utilizado por ARAÚJO (2017) para OPG foi menor que a utilizada nesta pesquisa.

**Tabela 3.** Estimativas de correlações entre as características resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG), coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA) em ovinos Santa Inês sob análises multicaracterísticas, por meio do modelo genômico (acima da diagonal) e modelo tradicional (abaixo da diagonal).

	RV	OPG	FAMACHA
RV		0,59	0,61
OPG	0,69		0,22
FAMACHA	0,49	0,23	

As correlações genéticas estimadas entre RV e FAMACHA foram positivas, de 0,61 adotando o modelo genômico (M-MAG) e 0,49 com o modelo Tradicional (M-MA), comparando essas duas correlações é verificado que com o modelo tradicional a característica FAMACHA está menos relacionada geneticamente com a resistência do que o OPG. Já com o modelo genômico essa ordem se inverte, a característica FAMACHA está mais ligada com a

RV, apesar das estimativas de correlações genéticas serem bem próximas. Com base nos valores dessas correlações estimadas foi verificado que a característica resistência à verminose está associada geneticamente com FAMACHA e OPG de forma moderada, o que pode diminuir a eficiência da seleção indireta para resistência por meio da seleção para OPG e/ou FAMACHA.

As menores correlações genéticas foram estimadas entre OPG e FAMACHA adotando o modelo genômico (M-MAG) a estimativa foi igual a 0,22, e com o modelo tradicional (M-MA), a estimativa foi de 0,23. Esses valores de correlação estão próximo dos valores encontrado por RODRIGUES (2016), no qual o autor encontrou correlação genética igual a 0,17 entre OPG e FAMACHA, sugerindo baixa proporção de genes, com efeito pleiotrópico para OPG e FAMACHA.

No presente estudo, com o uso das informações genômicas utilizadas nos modelos foi possível obter estimativas de parâmetros genéticos mais acurados quando comparado com os modelos tradicionais. Os modelos multicaacterísticos, proporcionaram estimativas de parâmetros genéticos mais acurados. Geralmente há uma quantidade limitada de dados para características que são difíceis ou caras de medir, características de resistência à verminose. Ao usar informações de características correlacionadas e mais facilmente medidas, um modelo multicaacterístico irá melhorar a acurácia dos modelos, e melhorar as estimativas de parâmetros genéticos, como mostrado com esta pesquisa.

### **Conclusão**

Os modelos genômicos proporcionaram melhoras na partição dos componentes de variâncias, o que resultou em estimativas de parâmetros genéticos mais acurados, quando comparados aos modelos tradicionais.

As estimativas de herdabilidades e de correlações genéticas diferiram quanto aos modelos utilizados. De acordo com os valores de herdabilidade obtidos com os modelos multicaacterísticos genômicos, ganho genético satisfatório pode ser alcançado para a característica resistência a verminose em ovinos de corte.

As correlações genéticas entre RV e OPG, obtidas com o modelo genômico, indicam que a seleção de animais resistentes à verminose por meio do OPG ou FAMACHA pode não ter a eficiência esperada.

### Referências Bibliográficas

- AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D. L.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.; LAWLOR, T. J. A unified approach to utilize phenotypic, full *pedigree*, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of Dairy Science**, v. 93, p. 743–752, 2010.
- AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; WIGGANS, G. R.; LAWLOR, T. J. Multiple trait genomic evaluation of conception rate in Holsteins. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 94, p. 2621-2624, 2011.
- ARAÚJO, J. I. M. **Estudo genético da resistência à verminoses gastrintestinais em ovinos**. Bom Jesus. 2017, 86 f. Dissertação (Pós Graduação em Zootecnia), Universidade Federal do Piauí, Bom Jesus, 2017.
- ASSENZA, F.; ELSEN, J. M.; LEGARRA, A.; CARRÉ, C.; SALLÉ, G.; GRANIÉ, C. R.; MORENO, C. R. Genetic parameters for growth and faecal worm egg count following *Haemonchus contortus* experimental infestations using pedigree and molecular information. **Genetics Selection Evolution**, v. 46, 2015.
- BABA, T.; GOTOH, Y.; YAMAGUCHI, S.; NAKAGAWA, S.; ABE, H.; MASUDA, Y.; KAWAHARA, T. Application of single-step genomic best linear unbiased prediction with a multiple-lactation random regression test-day model for Japanese Holsteins. **Animal Science Journal**, 2016.
- BERTON, M. P.; OLIVEIRA SILVA, R. M.; PERIPOLLI, E.; STAFUZZA, N. B.; MARTIN, J. F.; ÁLVAREZ, M. S.; Ferraz, J. B. S. Genomic regions and pathways associated with gastrointestinal parasites resistance in Santa Inês breed adapted to tropical climate. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v.8, 2017.
- BISHOP, S. C.; BAIRDEN, K.; McKELLAR, Q. A; PARK, M.; STEAR, M. J. Genetic parameters for faecal egg count following mixed, natural, predominantly *Ostertagia circumcincta* infection and relationships with live weight in young lambs. **Animal Science**, v. 63, p.423-428, 1996.
- CARNEIRO, P. L. S.; EUCLYDES, R. F.; SILVA, M. A.; LOPES, P. S.; TORRES, R. A.; CARNEIRO, A. P. S.; TORRES FILHO, R. A. Efeito de erros de pedigree na seleção. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.28, p.269-274, 1999.
- CARNEIRO, P. L. S. ; MALHADO, C. H. M.; EUCLYDES, R. F.; TORRES FILHO, R.; LOPES, P. S.; CARNEIRO, A. P. S.; CUNHA, E. E. A Seleção tradicional e associada a marcadores moleculares na avaliação genética animal. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.41, p.615-621, 2006.
- CHEN, C. Y.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; MUIR, W. M. Effect of different genomic relationship matrices on accuracy and scale. **Journal of Animal Science**. v.89, p. 2673-2679, 2011.
- CROUE, I.; DUCROCQ, V. Genomic and single-step evaluations of carcass traits of Young bulls in dual-purpose cattle. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, p. 1-8. 2017.

DAETWYLER, H. D.; SWAN, A. A.; VAN DER WERF, J. H. J.; HAYES, B. J. Accuracy of *pedigree* and genomic predictions of carcass and novel meat quality traits in multi-breed sheep data assessed by cross-validation. **Genetics Selection Evolution**, 2012.

DE LOS CAMPOS, G.; HICKEY, J. M.; PONG-WONG, R.; DAETWYLER, H. D.; CALUS, M. P. L. Whole-Genome Regression and Prediction Methods Applied to Plant and Animal Breeding. **Genetics**, v.193, p.327-345, 2013.

FORNI, S.; AGUILAR, I. MISZTAL, I. Different genomic relationship matrices for single-step analysis using phenotypic, *pedigree* and genomic information. **Genetics Selection Evolution**, v. 43, p. 1–7, 2011.

FRAGOMENI, B. O.; LOURENCO, D. A. L.; MASUDA, Y.; LEGARRA, A.; MISZTAL I. Incorporation of causative quantitative trait nucleotides in single-step GBLUP. **Genetics, Selection, Evolution**, p. 49 - 59, 2017.

GEWEKE, J. Evaluating the accuracy of sampling- based approaches to the calculation of posterior moments. In: BERNARDO, J.M.; BERGER, J.O.; DAVID, A.P.; SMITH, A.F.M. (Ed.). **Bayesian statistics**. New York: Oxford University. Cap.4, p.625- 631. 1992.

GIANOLA, D.; FERNANDO, R. L. Bayesian methods in animal breeding theory. **Journal of Animal Science**, v.63, p. 217-244, 1986.

GOLDENBERG, V.; CIAPPESONI, G.; AGUILAR, I. Genetic parameters for nematode resistance in periparturient ewes and post-weaning lambs in Uruguayan Merino sheep. **Livestock Science**, v.127, p.181-187, 2012.

GORDON, H.; WHITLOCK, H. V. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. **Journal Council Science Industrial Research**, v.12, p.50-52, 1939.

GUO, G.; ZHAO, F.; WANG, Y.; ZHANG, Y.; DU, D.; SU, G. Comparison of single-trait and multiple-trait genomic prediction models. **Genetics**, 2014.

GEWEKE, J. Evaluating the accuracy of sampling- based approaches to the calculation of posterior moments. In: BERNARDO, J. M.; BERGER, J. O.; DAVID, A. P.; SMITH, A. F. M. (Ed.). **Bayesian statistics**. New York: Oxford University. Cap.4, p.625- 631. 1992.

HENDERSON, C. R. Estimates of changes in herd environment. **Journal of Dairy Science**, Champaign. **Bometrics**. (Abstr.), v.32, p.706, 1949.

ISMAEL, A.; LOVENDAHL, P.; FOGH, A.; LUND, M. S.; SU, G. Improving genetic evaluation using a multitrait single-step genomic model for ability to resume cycling after calving, measured by activity tags in Holstein cows. **Journal of Dairy Science**, v. 100, p. 8188–8196. 2017.

JIA, Y.; JANNINK, J. L. Multiple-Trait Genomic Selection Methods Increase Genetic Value Prediction Accuracy. **Genomic Selection**, v. 192, p.1513–1522, 2012

LEE, J.; CHENG, H.; GARRICK, D.; GOLDEN, B.; DEKKERS, J.; PARK, K.; LEE, D.; FERNANDO, R. Comparison of alternative approaches to single-trait genomic prediction using genotyped and non-genotyped Hanwoo beef cattle. **Genetics Selection Evolution**, v. 47, 2017.

LEGARRA, A.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I. A relationship matrix including full *pedigree* and genomic information. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 92, p. 4656-4663, 2009.

LOPES, M. S.; BOVENHUIS, H.; VAN SON, M.; NORDBO, O.; GRINDFLEK, E. H.; KNOL, E. F.; BASTIAANSEN, J. W. M. Using markers with large effect in genetic and genomic predictions. **Journal of Animal Science**, v. 95, p. 59-71, 2017.

LOURENÇO, D. A. L.; MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; AGUILAR, I.; EZRA, E.; RON, M.; SHIRAK, A.; WELLER, J. I. Methods for genomic evaluation of a relatively small genotyped dairy population and effect of genotyped cow information in multiparity analyses. **Journal of Dairy Science**, v. 97, p. 1742-1752, 2014.

MARTINS, A. C.; BERGAMASCO, P. L. F.; FELIPPELLI, G.; TEBALDI, J. H.; MORAES, M. F. D.; TESTI, A. J. P.; LAPERA, I. M.; HOPPE, E. G. L. *Haemonchus contortus* resistance to monepantel in sheep: fecal egg count reduction tests and randomized controlled trials. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 38, p. 231-238, 2017.

MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; STRABEL, T.; AUVRAY, B.; DRUET, T.; LEE, D. H. BLUPF90 and related programs (BGF90). Proc. 7th World Congr. **Genetics Applied to Livestock Production**, Montpellier, France. Communication No. 28. 2002.

MISZTAL, I.; LEGARRA, A.; AGUILAR, I. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full *pedigree*, and genomic information. **Journal of Dairy Science**, v. 92, p. 4648, 2009.

MISZTAL, I.; AGGREY, S. E.; MUIR, W. M. Experiences with a single-step genome evaluation. **Poultry Science**, Oxford, v. 92, p. 2530-2534, 2013.

OLIVEIRA, M. B.; TORRES, T. S.; SARMENTO, J. L. R. Método não-hierárquico agrupamento aplicado à classificação de caprinos da raça Anglonubiana quanto à resistência a verminose. In: X Congresso Nordeste de Produção animal. Teresina-PI. **Anais...** Teresina: UFPI, 2015.

PEDROSA, V. B.; ELER, J. P.; FERRAZ, J. B. S.; PINTO, L. F. B. Utilização de modelos unicaracterística e multicaracterística na estimação de parâmetros genéticos na raça Nelore. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, p. 1802-1812, 2014.

PETRINI, J. **Incorporação de informações genômicas no desenvolvimento de índices econômicos para a seleção de bovinos**. 2016. 133f. Tese (Ciência Animal e Pastagens) Piracicaba: Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, 2016.



R Development Core Team R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (disponível em: <http://www.R-project.org>; último acesso: November 2017.

RODRIGUES, F. N. **Genética da Resistência à verminose em ovinos Santa Inês**. 2016. 62 f. Dissertação (Pos Graduação em Ciência Animal), Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2016.

RYLEY, D. G.; VAN WYK, J. A. Genetic parameters for FAMACHA score and related traits for host resistance/resilience and production at differing severities of worm challenge in a Merino flock in South Africa. **Veterinary Parasitologic**, v.164, p.44-52, 2009.

SANTOS, G. V. **Modelos linear e de Poisson para genética da resistência a endoparasitas em ovinos de corte**. 2014. 86f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) Universidade Federal do Piauí, Bom Jesus-PI, 2014.

SANTOS, A. R.M. **Efeito da densidade de marcadores e do tipo de matrizes de parentesco genômico na acurácia de seleção genômica em milho tropical**. 2016. 65f. TESE (Doutora em Ciencia. Area de concentração: Genética e melhoramento de Plantas) Escola superior de Agricultura “Luiz de Queiros”, Piracicaba, São Paulo, 2016.

SARMENTO, J. L. R.; TORRES, R. A.; SOUSA, W. H.; LOPES, P. S.; BRENDA, F. C. Estimação de parâmetros genéticos para características de crescimento de ovinos Santa Inês utilizando modelo uni e multicausal. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.58, p.581-589, 2006.

SAYERS, G.; GOOD, B.; HANRAHAN, J. P.; RYAN, M.; SWEENEY, T. Intron of the interferon gama gene: It's role i nematode resistance in Sulffolk and Texel sheep breeds. **Research in Veterinary Science**. v.79, p.191-196, 2005.

SORENSEN, D. A.; GIANOLA, D. Likelihood, bayesian, and MCMC methods in quantitative genetics: **Statistics for Biology and Health**. New York: Springer, 740p. 2002.

TONUSSI, R.L.; SILVA, R. M.; MAGALHÃES, A. F. B.; ESPIGOLAN, R.; PERIPOLLI, E.; OLIVIERI, B. F.; FEITOSA, F. L. B.; LEMOS, M. V. A.; BERTON, M. P.; CHIAIA, H. L. J.; PEREIRA, A. S. C.; LÔBO, R. B.; BEZERRA, L. A.; MAGNABOSCO, C. U.; LOURENCO, D.; AGUILAR, I.; BALDI, F. Application of single step genomic BLUP under different uncertain paternity scenarios using simulated data. **PLoS One**. 2017.

SU, G.; CHRISTENSEN, O. F.; OSTERSEN, T.; HENRYON, M.; LUND, M. S. Estimating Additive and Non-Additive Genetic Variances and Predicting Genetic Merits Using Genome-Wide Dense Single Nucleotide Polymorphism Markers. **PLoS One**. 2012.

VANRADEN, P. M. Efficient methods to compute genomic predictions. **Journal of Dairy Science**, v. 91, p. 4414-23, 2008.

VAN VLECK, L. D. **Selection index and introduction to mixed model methods** . Florida: CRC Press, 1996. 481p.

VEERKAMP, R. F.; MULDER, H. A.; THOMPSON, R.; CALUS, M. P. L. Genomic and *pedigree*-based genetic parameters for scarcely recorded traits when some animals are genotyped. **Journal of Dairy Science**, v. 94, p. 4189-4197, 2011.

VITEZICA, Z. G.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I. LEGARRA, A. Bias in genomic predictions of populations under selection. **Genetics Research**, v.93, p. 357-366, 2011.

YANG J.; MANOLIO, T. A.; PASQUALE, L. R.; BOERWINKLE, E.; CAPORASO, N.; CUNNINGHAM, J. M.; ANDRADE, M.; FEENSTRA, B.; FEINGOLD, E.; HAYES, M. G.; HILL, W. G.; LANDI, M. T.; ALONSO, A.; LETTRE, G.; LIN, P.; LING, H.; LOWE, W.; MATHIAS, R. A.; MELBYE, M.; PUGH, E.; CORNELIS, M. C.; WEIR, B. S.; GOODARD, M. E.; VISSCHER, P. M. Particionamento genômico da variação genética para caracteres complexos usando SNPs comuns. **National Genetics**, v. 43, p. 519-525, 2011.

## **CAPÍTULO II**

**Aplicação do BLUP genômico de passo único na avaliação genética para resistência a parasitoses em ovinos Santa Inês**

## Aplicação do BLUP genômico de passo único na avaliação genética para resistência a parasitoses em ovinos Santa Inês

Gleyson Vieira dos Santos<sup>(1)</sup> e José Lindenberg Rocha Sarmiento<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Pós Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – UFPI. e-mail: [gleysonvieira@zootecnista.com.br](mailto:gleysonvieira@zootecnista.com.br)

<sup>(2)</sup>Professor da UFPI/DZO e Bolsista do CNPq, e-mail: [sarmiento@ufpi.edu.br](mailto:sarmiento@ufpi.edu.br)

**Resumo:** Objetivou-se prever valores genéticos genômicos por meio do método ssGBLUP e comparar com os valores genéticos preditos pela metodologia BLUP tradicional, para avaliar a eficiência da inclusão da informação genômica quanto a acurácia preditiva e a ordenação dos animais pelos valores genéticos preditos por ambas metodologias. Para tanto, foram utilizados 1.478 animais criados nos estados do Piauí e Maranhão, com registro na Associação Brasileira de Criadores de Ovinos. Desse total, foram genotipados 271 indivíduos utilizando-se o SNPChip de alta densidade Ovina 50K da Illumina. Após o controle de qualidade, foram utilizados 43.164 SNPs. Para a predição dos valores genéticos foram adotados os métodos ssGBLUP e BLUP tradicional, utilizando modelos unicaracterísticos em ambos. Foram considerados nos modelos os efeitos aleatórios (animal e residual) e efeitos fixos, que incluíam grupos de contemporâneos (ano de nascimento, estado, tipo de nascimento e propriedade), sexo e idade do animal no momento da pesagem. No que diz respeito às acurácias preditivas, o método ssGBLUP proporcionou maiores acurácias, quando comparado com a metodologia BLUP tradicional. Os ganhos em acurácia ao utilizar o método ssGBLUP foram de 45%, 80% e 99%, respectivamente, para as características RV, OPG e FAMACHA. O ganho médio em acurácia com o uso do método ssGBLUP foi de 57,52%. Ao considerar todos os animais, as correlações de ordem foram no geral baixas, variando de -0,13 a 0,17. Para RV, a herdabilidade diminuiu de 0,38, com o método BLUP tradicional, para 0,25, adotando o ssGBLUP. Para OPG, a estimativa de herdabilidade aumentou de 0,06, com BLUP tradicional, para 0,10, adotando o ssGBLUP. À medida que a porcentagem de indivíduos selecionados diminuiu, as correlações ficaram negativas. Para FAMACHA, a maior correlação estimada entre os valores genéticos preditos com os dois métodos estudados foi encontrada considerando a intensidade de seleção de 1% (0,35). As correlações entre os valores genéticos preditos considerando todos os animais na análise foram de magnitude baixa, variando de -0,20 a 0,25, indicando divergência entre os valores genéticos preditos adotando os dois métodos. O método ssGBLUP foi mais eficiente para avaliação genética de ovinos Santa Inês para resistência a verminose, quando comparado ao método BLUP tradicional.

Palavras chaves: ovinos, predição do valor genético, seleção genômica, ssGBLUP

## Application of single-step genomic BLUP in genetic evaluation of Santa Inês sheep for resistance to parasitosis

Gleyson Vieira dos Santos<sup>(1)</sup> e José Lindenberg Rocha Sarmiento<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Pós Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – UFPI. e-mail: [gleysonvieira@zootecnista.com.br](mailto:gleysonvieira@zootecnista.com.br)

<sup>(2)</sup>Professor da UFPI/DZO e Bolsista do CNPq, e-mail: [sarmiento@ufpi.edu.br](mailto:sarmiento@ufpi.edu.br)

**Abstract:** The objective of this study was to predict genomic breeding values for resistance to nematode infection in Santa Inês sheep using the single-step genomic BLUP (ssGBLUP) and the traditional BLUP methods and compare the results of both, in order to evaluate prediction accuracy and the ranking of animals based on their predicted breeding values obtained using both methodologies. Data of faecal egg count (FEC), degree of anemia (FAMACHA) and resistance to nematode infection (RNI) from 1,478 sheep reared in the states of Piauí and Maranhão (Brazil) and registered by the Brazilian Association of Sheep Breeders were used. A total of 271 animals were genotyped using the Illumina Ovine SNP 50K. After quality control, 43,164 SNPs were used. The ssGBLUP and traditional BLUP methods were adopted using single-trait models for the prediction of breeding values. The models included contemporary groups (year of birth, state, type of birth, and farm), sex, and age of the animal at the moment of collection as fixed effects, and animal and residual as random effects. The ssGBLUP method provided higher prediction accuracies, in comparison to the traditional BLUP. The gains in accuracy using ssGBLUP were 45, 80 and 99% for RNI, FWEC and FAMACHA, respectively. The average gain in accuracy using ssGBLUP was 57.52%. When considering all animals in study, rank correlations were generally low (from -0.13 to 0.17). For RNI the heritability estimate decreased from 0.38 (traditional BLUP) to 0.25 (ssGBLUP). For FEC occurred an increase in heritability from 0.06 (traditional BLUP) to 0.10 (ssGBLUP). As the percentage of selected individuals decreased, rank correlations were negative. For FAMACHA the highest correlation (0.35) was found considering the intensity of selection of 1%. The correlations between predicted breeding values considering all the animals in the analysis had low magnitude, ranging from -0.20 to 0.25. This result may indicate divergence between the predicted breeding values adopting the two methods in study. The ssGBLUP method was more efficient than the traditional BLUP for genetic evaluation of Santa Inês sheep for resistance to nematode infection.

**Keywords:** genomic selection, prediction of breeding value, sheep, ssGBLUP

## Introdução

À verminose gastrointestinal consiste em um dos principais fatores que afetam um sistema de produção de ovinos. Os animais acometidos pela verminose tem seu desempenho produtivo e reprodutivo comprometido e, dependendo da carga parasitária podem chegar a óbito (AMARANTE, 2004). O tratamento amplamente adotado é o uso dos anti-helmínticos, muitas vezes de forma repetida, o que pode fazer com que o verme adquira resistência aos princípios ativos existentes. Além disso, os resíduos dos anti-helmínticos eliminados nas fezes dos animais podem causar impacto para a fauna do solo e trazer riscos à segurança alimentar (CERQUEIRA et al., 2014).

Por ser uma característica herdável (AMARANTE, 2004) a alternativa para o controle à verminose seria selecionar ovinos geneticamente resistentes. A seleção pode ser realizada com base em informações fenotípicas de características que estão associadas com a resistência como, a contagem de ovos por grama de fezes (GOLDBERG et al., 2012; RIGGIO et al., 2013) e a coloração da conjuntiva ocular pelo método FAMACHA (RILEY; VAN WYK 2009).

Com o advento da genética molecular o processo de seleção dos animais tem-se tornado mais eficiente, pois se tornou possível estimar de forma mais acurada o parentesco entre os animais (CLARK et al., 2012). Isso proporcionou maior ganho em acurácia na predição dos valores genéticos, principalmente para características complexas e de difícil mensuração.

Vários métodos foram propostos para a predição genômica, utilizando informações fenotípicas e de *pedigree* por meio do melhor preditor linear não viesado (BLUP) tradicionalmente utilizado e, quando possível, utilizando informações genômicas para a predição do valor genético genômico. Porém, como vários bancos de dados não possuem a totalidade de seus animais genotipados, LEGARRA et al. (2009) e MISZTAL et al. (2009) e AGUILAR et al. (2010) propuseram o método, BLUP genômico em passo único (ssGBLUP) para predizer valores genéticos genômicos considerando simultaneamente informações fenotípicas, de *pedigree* e informações do DNA oriundas de marcadores moleculares de base única (SNP). A inclusão da informação do DNA foi proposta pela substituição da matriz de relacionamento baseada em *pedigree* (A), do BLUP tradicional, pela matriz H, que combina a matriz A e uma matriz de relações genômicas (G). TONUSSI et al. (2017) verificaram a eficiência do método ssGBLUP quanto à predição de valores genéticos, em comparação como BLUP tradicional.

Diferentes métodos de seleção foram utilizados na seleção genômica em ovinos. Por exemplo, BIAGIOTTI (2016) comparou diferentes métodos bayesianos de seleção genômica, para características associadas a resistência à verminose e BOLORMAA et al. (2017) utilizaram o GBLUP e o BayesR para predição genômica para característica de lã, em ovinos da raça Merino. No entanto, para características de difícil mensuração, como a resistência à verminose, poucos estudos com o ssGBLUP foram desenvolvidos, principalmente em ovinos. Assim, objetivou-se com esta pesquisa avaliar a eficácia do emprego do método ssGBLUP na avaliação genética de ovinos de corte para resistência à verminose em ovinos da raça Santa Inês.

### **Material e Métodos**

Foram utilizadas informações de 1.478 ovinos da raça Santa Inês com idade superior a oito meses pertencentes a rebanhos criados no Meio-Norte do Brasil (estados do PI e MA), dos quais 498 animais tinham registro de contagem de ovos por grama de fezes (OPG), 555 de FAMACHA, e 275 animais com informações da característica de RV. O sistema de produção predominante adotado pelas fazendas foi o semi-intensivo, de modo que os animais passavam parte do tempo no pasto e posteriormente eram recolhidos ao final da tarde. Os fenótipos foram coletados apenas quando a vermifugação tinha sido realizada a mais de 30 dias do dia da coleta.

As características consideradas na pesquisa foram resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA). A característica resistência à verminose foi determinada de acordo com ARAUJO (2017), em que o autor analisou qual a melhor forma de representar a característica resistência à verminose (RV) com base em análise de agrupamento por meio do método k-means. No presente estudo, a característica resistência genética à verminose, foi formada com auxílio da análise de agrupamento não hierárquico utilizando o algoritmo K-means, a partir da combinação das características OPG, FAMACHA, escore de condição corporal (ECC) e contagem de hematócrito (HCT).

O procedimento K-means iniciou-se com a escolha do K-subgrupos ( $K=3$ ) e o posicionamento dos centroides de cada grupo no espaço de atributos. Na definição dos centroides foram levadas em consideração as características associadas à resistência a verminose citadas anteriormente, determinando o centroide como ponto médio para cada grupo. Depois da definição da localização destes centroides, cada animal foi associado ao

centroide mais próximo, por meio da distância euclidiana como medida de similaridade (OLIVEIRA et al., 2015). Assim, quando todos os animais foram associados a algum centroide, estes foram recalculados. Este procedimento repetiu-se até que não houvesse diferença nos centros dos grupos. As características ECC e HCT foram utilizadas somente para a determinação da característica RV. Foram formados três grupos a partir das combinações das características OPG, FAMACHA, ECC e HCT. Desta forma, a resistência à verminose foi determinada como categórica, em que o valor 1 foi atribuído aos animais resistentes, 2 aos animais com resistência intermediária e 3 aos animais sensíveis. Animais que foram alocados na classe 1 para a característica resistência possuíam os menores valores para OPG e FAMACHA e os maiores para ECC e HCT. Os animais com valores opostos para essas mesmas características foram alocados na classe 3. Já os animais com valores intermediários foram designados a classe 2, de modo a constituir a característica resistência a verminose com os fenótipos 1, 2 e 3.

As amostras de fezes para contagem de ovos por grama de fezes (OPG) foram coletadas diretamente da ampola retal. Para quantificar o número de ovos por grama de fezes, foi utilizada uma solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) e leitura ao microscópio em câmara McMaster conforme GORDON; WHITLOCK (1939).

A coloração da conjuntiva ocular dos animais foi realizada de acordo com o método FAMACHA, com atribuição de nota variando de 1 (coloração vermelho robusto) a 5 (coloração pálida, branco) (VAN WYK; BATH, 2002).

Amostras de sangue que foram utilizadas para realizar a extração do DNA foram coletadas da veia jugular, após a realização da antissepsia do local (álcool iodado), com auxílio de agulha acoplada diretamente em tubos à vácuo contendo anticoagulante EDTA.

A extração do DNA foi realizada com o Kit da Qiagen DNeasy Blood & Tissue segundo o protocolo estabelecido pelo fabricante. Terminada a extração, a qualidade do DNA foi verificada em gel de agarose a 1%, em tampão SB 1X por 60 minutos a 60V. Os géis foram posteriormente visualizados e registrados em fotodocumentador (L-PIX Locus Biotecnologia). Após a extração, foi realizada a quantificação do DNA, por meio de Fluorespectofotômetro NanoDrop 3300, com o kit Intercalante AccueBlue dsDNA. O DNA obtido foi estocado em freezer a -20°C até as análises subsequentes.

A genotipagem foi realizada para 271 animais com o chip de alta densidade *BeadChip Ovine SNP50k*, que contem 54.241 SNPs uniformemente espaçados nos cromossomos do genoma ovino. O chip de SNPs foi fabricado de acordo com a tecnologia Infinium da



Illumina™, usando a plataforma iScan. O protocolo de genotipagem, que foi seguido de acordo com o fabricante (disponível em [www.illumina.com](http://www.illumina.com)), consistiu nos seguintes passos principais: (1) amplificação isotérmica; (2) incubação das amostras (overnight); (3) fragmentação das amostras, (4) precipitação e ressuspensão, (5) preparação do BeadChip e (6) hibridização (overnight); (7) extensão enzimática de uma única base, (8) visualização das imagens na plataforma iScan e (9) resultados gerados.

O processo de amplificação isotérmica visou aumentar na ordem de centenas de vezes a concentração do DNA, evitando assim, que este fosse um fator limitante e influenciasse, de forma negativa, os resultados. O material sofreu precipitação com álcool e ressuspensão. O DNA foi submetido à ação de enzimas do tipo end-point que fragmentam em locais específicos da sequência, evitando a quebra excessiva do DNA. Posteriormente a esses processos, o DNA genômico se anelou a 50 bases ligadas covalentemente a cada Bead, (representa um locus específico). A lâmina foi submetida a corantes que foram incorporados aos Beads e que permitiram a diferenciação dos genótipos. Por fim, os fluoróforos ligados aos Beads foram submetidos a um conjunto de lasers que permitiu que o sinal de fluorescência fosse captado e analisado pela plataforma iScan.

O controle de qualidade dos genótipos foi realizado com o pacote HapEstXXR do programa estatístico R, de modo que, considerou-se SNPs localizados em cromossomos autossômicos com Genecall Score > 0,70, Minor Allele Frequency (MAF)>0,05, além de Call Rate>0,95 e SNPs em equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $P > 10^{-5}$ ). Após o controle de qualidade restaram para as análises 43.164 SNPs.

A idade dos animais foi agrupada em três classes de idade (CI), assim discriminadas: CI=1 animais com até dois anos de idade; CI=2 animais com idade superior a dois anos e menor que quatro anos; e CI=3 animais com idade igual ou superior a quatro anos. O tipo de nascimento (TN) dos animais foi considerado na análise como: parto simples (TN=1) e parto múltiplo (TN=2). Para OPG foi utilizada a transformação logarítmica, com base na fórmula  $OPG = \log_{10}(OPG + 10)$ , porque esta característica não atende a pressuposição de normalidade.

Para a formação dos grupos contemporâneos (GC) foram considerados ano de nascimento, estado de cada propriedade (local), tipo de nascimento e propriedade. Grupos de contemporâneos com menos de dois animais foram excluídos. Após análise desses fatores, editou-se um arquivo considerando as características estudadas, as identificações dos animais, grupos de contemporâneos, sexos e classe de idade. A matriz dos numeradores dos

coeficientes de parentesco de Wright continha 1478 animais, deste 498 tinham informações de contagem de ovos por grama de fezes (OPG), 555 de FAMACHA, e 275 animais com informações da característica de RV.

Os componentes de (co)variâncias e parâmetros genéticos foram estimados assumindo modelos animais linear para OPG e de limiar para FAMACHA e RV, mediante inferência Bayesiana em análises unicaracterística adotando o método BLUP tradicional (HENDERSON 1949), que utiliza a matriz de parentesco  $A$  baseada nas relações de parentesco determinadas pela informação de *pedigree*, e o método BLUP Genômico em passo único (ssGBLUP) (AGUILAR et al., 2009; LEGARRA et al., 2010; MISZTAL et al., 2009), que utiliza a matriz  $H$ , a qual combina a matriz  $A$  e a matriz  $G$  para os animais genotipados.

Para a avaliação genética o mesmo modelo animal foi adotado para os dois métodos, diferindo apenas quanto ao uso das matrizes de relacionamento genético. O modelo animal utilizado pode ser representado da seguinte forma:

$$Y = Xb + Za + e,$$

em que:  $Y$  é o vetor de observações fenotípicas;  $X$  é a matriz de incidência relacionando os fenótipos aos efeitos sistemáticos,  $b$  é o vetor de efeitos sistemáticos que incluiu grupos contemporâneos (ano de nascimento, estado, tipo de nascimento e propriedade), sexo, e idade do animal no momento da coleta,  $Z$  é a matriz de incidência que relaciona os fenótipos aos animais;  $a$  é o vetor de efeitos genéticos genômicos dos animais, assumindo  $a \sim N(0, H\sigma_a^2)$ , em que  $H$  a matriz dos coeficientes de relacionamento que combina todos os animais no *pedigree* e a matriz genômica e a variância aditiva genética  $\sigma_a^2$ ;  $e$  é o vetor de efeitos residuais, assumindo  $e \sim N(0, I\sigma_e^2)$ , em que  $I$  é a matriz identidade e  $\sigma_e^2$  é a variância residual. No método ssGBLUP, foi utilizada a matriz  $H$ , na qual foi calculada de acordo com proposto por LEGARRA et al. (2009), como a seguir:

$$H = A + \begin{Bmatrix} A_{12}A_{22}^{-1} & 0 \\ 0 & I \end{Bmatrix} \{G - A_{22}\} \{I \quad I\} \begin{Bmatrix} A_{22}A_{21}^{-1} & 0 \\ 0 & I \end{Bmatrix},$$

em que,  $I$  é uma matriz de identidade, os subscritos 1 e 2 denotam animais não genotipados e genótipos, respectivamente e  $G$  é a matriz de relacionamentos genéticos construída e dimensionada como descrito por VANRADEN (2008):

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

em que  $M$  é uma matriz que especifica quais alelos de marcador cada indivíduo herdou com  $m$  colunas ( $m$  é o número total de marcadores) e  $n$  linhas ( $n$  é o número total de indivíduos

genotipados); e  $P$  é uma matriz com a frequência do segundo alelo ( $p_j$ ), expressa como  $2p_j$ .  $M_{ij}$  foi assumido 0 se o genótipo do indivíduo  $i$  para SNP  $j$  fosse homocigoto AA, 1 se heterocigoto ou 2 se o genótipo fosse homocigoto BB.

A inversa da matriz  $H$  foi calculada como segue:

$$H^{-1} = A^{-1} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & G^{-1} - A_{22}^{-1} \end{bmatrix}$$

em que  $A^{-1}$  é a inversa da matriz de parentesco baseada na informação de *pedigree*;  $G^{-1}$  é a inversa da matriz de parentesco genômico, que foi construída e dimensionada como descrito por VANRADEN (2008); e  $A_{22}^{-1}$  é a inversa da matriz de parentesco baseada no *pedigree* para animais genotipados. A matriz  $H$  foi construída dimensionando  $G$  baseada em  $A_{22}$  considerando que a média da diagonal de  $G$  é igual à média da diagonal de  $A_{22}$  e a média dos elementos fora da diagonal de  $G$  é igual à média dos elementos fora da diagonal em  $A_{22}$ . Isso ajuda a reduzir o viés nas variâncias genéticas e genômicas dos EBVs (CHEN et al., 2011; FORNI et al., 2011; VITEZICA et al., 2011).

Para a estimativas das distribuições à posteriori dos componentes de (co)variâncias, parâmetros genéticos e valores genéticos preditos por ambas as metodologias, foi utilizada uma única cadeia de 800.000 de ciclos com descarte inicial das 100.000 amostras geradas (*burn-in*) e retirando-se uma amostra a cada 100 ciclos, totalizando 7.000 amostras, a partir das quais as inferências foram realizadas.

A dimensão de *burn-in* e o intervalo de amostragem para o tamanho de cadeia foram definidos por meio de análises preliminares, com as quais a convergência e a distribuição das amostras foram avaliadas utilizando o programa POSTGIBBSF90 (MISZTAL et al., 2002), que permite análises gráficas e utiliza o teste diagnóstico de GEWEKE (1992) e o erro de Monte Carlo (SORENSEN; GIANOLA, 2002).

O critério utilizado para a comparação dos dois métodos foi a acurácia preditiva conforme sugerido por VAN VLECK (1993):

$$r_i = \frac{\sigma_a^2 - ep_i^2}{\sigma_a^2}$$

em que  $r_i$  é a acurácia preditiva,  $\sigma_a^2$  é a variância genética aditiva da característica;  $ep_i$  é o erro padrão do valor genético predito de cada animal para cada característica. Desta forma, a acurácia de cada método foi calculada como a média da acurácia predita para todos os animais participantes da análise.

A correlação de Pearson entre os valores genéticos preditos pelos métodos BLUP tradicional e ssGBLUP foram estimadas para cada característica, de modo a averiguar a relação entre os dois valores genéticos.

A classificação dos animais com base nos valores genéticos preditos por meio dos dois métodos foi avaliada com base na correlação de Spearman entre os valores genéticos (EBV) e os valores genéticos genômicos (GEBV), em diferentes cenários de intensidade de seleção. Esta correlação permite a análise de variáveis a partir do posto ou ranque de acordo com a classificação dos animais a partir dos valores genéticos preditos pelas duas metodologias em estudos. A correlação de Spearman é dada como:

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

em que;  $\bar{\rho}$  é o Coeficiente de Correlação de Spearman;  $d_i^2$  é a diferença entre as ordenações;  $n$  é o número de pares de ordenações.

Foram criados cinco cenários diferentes de seleção, considerando todos os animais nas análises e considerando as proporções de seleção de 1%, 5%, 10% e 20% dos melhores animais para as diferentes características.

### Resultados e discussão

A diferença entre os elementos da diagonal e de fora da diagonal foi 1,879 para a inversa da matriz genômica (G) e de 0,536 para a matriz  $A_{22}^{-1}$  (Tabela 1). Essas diferenças são, possivelmente, indicações de falhas no *pedigree*, essas falhas são principalmente devido ao fato das estimativas de parentesco tradicional negligenciar os efeitos da endogamia acumulada ao longo das gerações e não considerarem os erros *pedigree* acumulados entre as gerações passadas. Isto é minimizado pelo uso das informações genômicas, por meio das quais é estimado o parentesco entre os animais mais próximo do real.

Ao comparar as estimativas de parentesco obtidas com matriz A, matriz de parentesco tradicional, com àquela referente ao parentesco genômico, REGO NETO (2017) observou discrepâncias nas estimativas para diferentes situações. O autor verificou que os animais que possuíram parentesco zero na matriz A, apresentaram valores de parentesco variando de 0,16 a 0,8 com a matriz G. Outros grupos de animais que apresentaram parentesco de 0,5 na matriz A, ao ser considerado a matriz G esse animais apresentavam parentesco de 0,25. Além disso, foi observado um grupo de animais endogâmicos com parentesco superior a 1,0, em G, e não endogâmicos em A.

A estimativa de correlação entre os elementos fora da diagonal de  $A_{22}$  e  $G$  foi de 0,43, corroborando com a ideia de erros no pedigree. Para uma matriz  $G$  bem estruturada espera-se que as diferenças entre os elementos dentro e fora da diagonal de cada matriz, apresentem desvios menores que 0,04 (WANG et al., 2011). O coeficiente de correlação entre os elementos da matriz de parentesco obtida a partir de informações de pedigree pela matriz com os elementos obtidos com base em dados genômicos da Matriz  $G$  foi de 0,62. Isto evidencia que ocorreram diferenças quanto à estimação de parentesco com o uso das informações de pedigree e genômicas. De acordo com LOPES et al. (2013) a matriz  $A$  pode ter menor precisão devido a erros de pedigree e a coeficientes de endogamia e de relacionamento que são, super ou subestimados, o que pode afetar nas estimativas de parâmetros genéticos e na na predição dos valores genéticos dos animais.

A diferença (Diff) entre a média dos elementos da diagonal (AvgD) e fora da diagonal (AvgOff) pode influenciar na estimativas dos coeficientes de variâncias genética aditivas. Com isso é esperado que, quanto menor essa diferença, maiores serão as estimativas de variâncias genética aditivas (FORNI et al., 2011).

**Tabela 1.** Médias da diagonal (AvgD) e fora da diagonal (AvgOff) para o inverso das matrizes de relacionamento com base em *pedigree* ( $A_{22}$ ) e matriz de relação genômica ( $G$ ).

Matriz	AvgD	AvgOff	Diff	Cor
$G^{-1}$	1,872	-0,007	1,879	0,62
$A_{22}^{-1}$	0,533	-0,003	0,536	

Diff: Diferença entre as médias dos elementos dentro e fora da diagonal; Cor: correlação entre todos os elementos das matrizes  $G^{-1}$  com os elementos da matriz  $A_{22}^{-1}$ .

As acurácias obtidas com uso do BLUP tradicional foram baixas (0,11, 0,02 e 0,002, respectivamente, para as características RV, OPG e FAMACHA). Ao considerar o método ssGBLUP as acurácias aumentaram para 0,20, 0,10 e 0,17, respectivamente, para as características RV, OPG e FAMACHA.

O ganho em acurácia quando adotado o método ssGBLUP, possivelmente, seja devido a correta estimação de parentesco entre os animais (CLARK et al., 2012). Isso porque com as informações genômicas é possível calcular de forma mais acurada o parentesco existente entre os animais, o que promove melhor ajuste nos relacionamentos genéticos. O parentesco baseado somente no *pedigree*, não leva em consideração o efeito da variação da recombinação gênica, negligencia os efeitos da endogamia acumulada ao longo das gerações e não considera

os erros de *pedigree* acumulados entre as gerações passadas (MASTRANGELO et al., 2016). Além disso, em muitas situações, a informação de *pedigree* pode não estar disponível ou estar incompleta. Isto impede ou dificulta o uso de informações de parentes. O que pode afetar o processo de avaliação genética dos animais.

Com isso, informações de SNP são usadas para rastrear todas as relações entre os animais de uma determinada população, de modo que o parentesco é baseado na similaridade dos alelos sem o uso de informações genealógicas (FISHER et al., 2009; HARA et al., 2010). Isso justifica a maior acurácia dos modelos genômicos em relação aos modelos de avaliações genética tradicionais.

**Tabela 2.** Estimativas de herdabilidade e acurácia (ganho em acurácia em relação ao BLUP entre parênteses), para resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA) em ovinos Santa Inês sob análises unicaracterística.

	ssGBLUP		BLUP	
	$h^2$	Acurácia	$h^2$	Acurácia
RV	0,25	<b>0,20 (45%)</b>	0,38	0,11
OPG	0,10	<b>0,10 (80%)</b>	0,06	0,02
FAMACHA	0,45	<b>0,17 (99%)</b>	0,20	0,002

Os ganhos em acurácia ao adotar o método ssGBLUP foram de 45%, 80% e 99% respectivamente, para as características RV, OPG e FAMACHA. O ganho médio em acurácia com o uso do método ssGBLUP foi de 57,52 %. Este ganho foi superior ao obtido por TONUSSI et al. (2017) em bovinos de corte (22 a 30%), ao compararem o ganho em eficiência com o método ssGBLUP em relação ao uso do BLUP tradicional. Ao estimarem valores genéticos para produção de leite em caprinos, MUCHA et al. (2015) verificaram ganho em acurácia de 5,2% com uso de ssGBLUP em comparação ao uso do método BLUP tradicional.

As estimativas de herdabilidades para as características RV, OPG e FAMACHA variaram de acordo com a metodologia utilizada. Ao associar o ganho em acurácia com a mudança na estimativa da herdabilidade para cada característica, percebe-se que com o uso de informações genômicas as herdabilidades estão mais próximas do verdadeiro valor, de acordo com as acurácias preditivas.

Para RV a herdabilidade diminuiu de 0,38 (modelo tradicional) para 0,25 (modelo genômico). Esta redução está relacionada com a diferença na partição das variâncias pelos dois métodos utilizados. Acredita-se que a melhor estimativa seja quando consideradas as informações genômicas, como observado por (ASSENZA et al., 2014; KOIVULA et al., 2015).

Por outro lado, as herdabilidades para OPG e FAMACHA tiveram um aumento ao considerar o modelo genômico, passando de 0,06 para 0,10 e de 0,20 para 0,45 para, respectivamente, OPG e FAMACHA. A estimativa de herdabilidade encontrada neste estudo para OPG, com uso do modelo genômico está de acordo com a herdabilidade (0,11) obtida por BERTON et al. (2017), no qual o método e a transformação logarítmica  $\log_{10}$  (OPG +10) foi semelhante à desse estudo. Já para FAMACHA a estimativa de herdabilidade obtida nesse estudo, considerando as informações genômicas (0,45), foi maior do que a obtida por BERTON et al. (2017), seguindo a mesma metodologia. Isso pode indicar que os modelos que consideram informações genômicas proporcionam estimativas mais acuradas (MISZTAL et al., 2011; ASSENZA et al., 2014) em relação ao BLUP tradicional. Isso é confirmado pelo ganho em acurácia proporcionado pelo uso de ssGBLUP em comparação ao uso de BLUP tradicional.

Os valores genéticos preditos para os animais variaram de acordo com o método adotado. Ao considerar todos os animais, as correlações de ordem entre os valores genéticos preditos a partir das duas metodologias foram, no geral, baixas e próximas de zero, variando de -0,13 a -0,01 (Tabela 3). Para RV, a correlação de classificação foi de -0,13. Menores correlações foram estimadas entre os valores genéticos preditos por ambas as metodologias para OPG (-0,08) e para FAMACHA (-0,01). Com base nesses valores pode-se afirmar que, o ordenamento realizado com base nos valores genéticos preditos utilizando o BLUP Tradicional foi diferente do realizado com base nos valores genéticos genômicos preditos utilizando o ssGBLUP. A superioridade dos modelos genômicos na predição dos valores genéticos foi verificada por CARNEIRO et al. (2006), utilizando dados simulados, e por LEE et al. (2017), analisando características de carcaça em bovinos.

Todas as correlações de ordem apresentaram baixa magnitude para RV, quando foram considerados todos os animais e em todas as proporções de animais selecionados. As correlações de ordem entre os valores genéticos preditos para RV pelos dois métodos foram 0, -0,05, -0,12 e -0,31, para, respectivamente, as proporções de seleção de 1, 5, 10 e 20% dos melhores animais com base no valor genético predito. Para OPG, a maior correlação (0,32) foi

observada quando 1% dos elhores animais foram selecionados. Para esta característica, os coeficientes de correlação obtidos foram 0,08, 0,20 e 0,04, nas proporções de seleção 5, 10 e 20%, respectivamente. Para FAMACHA, a maior correlação (0,35) também foi encontrada na proporção de seleção igual a 1%.

**Tabela 3.** Correlações de ordem entre valores genéticos preditos pelos métodos ssGBLUP e BLUP tradicional para resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA) ao considerar todos os animais avaliados, com diferentes proporção de seleção.

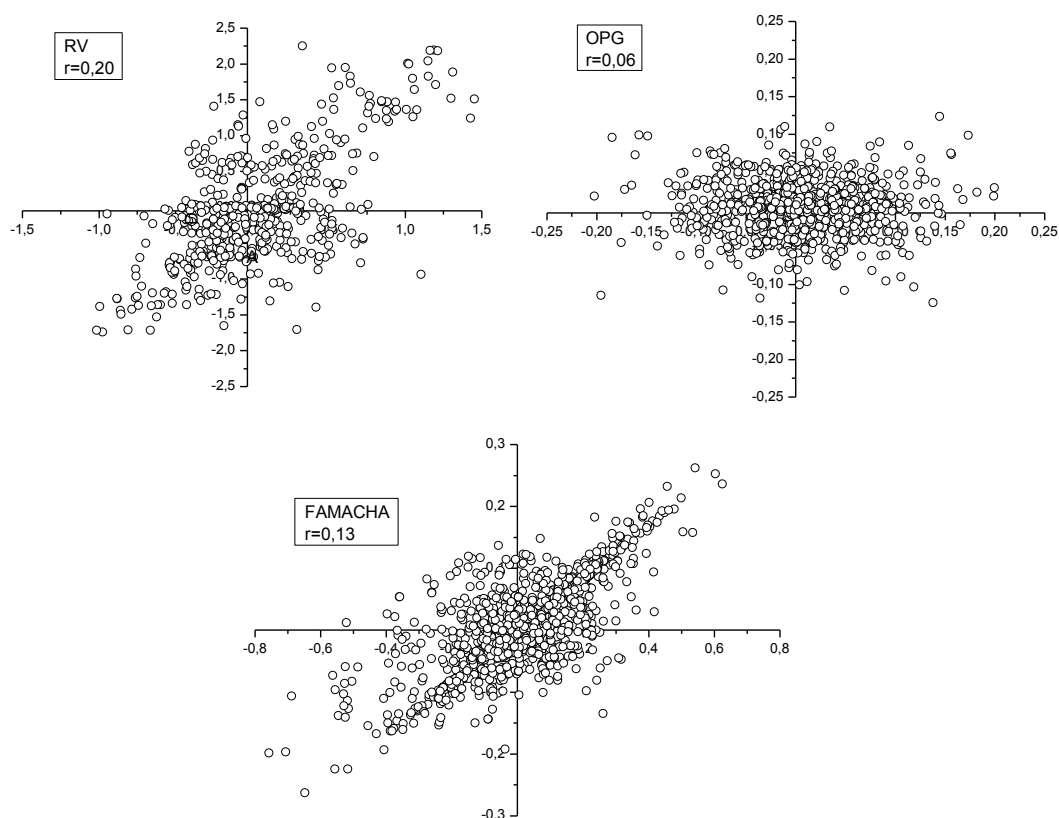
Características	Proporção de selecionados				
	Todos	1%	5%	10%	20%
RV	-0,13	0,00	-0,05	-0,12	-0,31
OPG	-0,08	0,32	0,08	0,20	0,04
FAMACHA	-0,01	0,35	0,14	0,02	-0,06

As correlações de ordem entre os valores genéticos preditos por ambos os métodos em estudo foram de baixa magnitude (-0,31 a 0,35). CREWS; FRANKE (1998) citam que quando os valores de correlações de ordem são inferiores a 0,70, refletem alterações importantes na classificação dos animais. Foi constatado no presente estudo que ocorreu reclassificação dos animais quando utilizados os métodos ssGBLUP e BLUP tradicional. Essa mudança na classificação ficou mais evidente quando foram adotadas diferentes proporções de seleção. A escolha do método de predição é de fundamental importância, o que pode ter consequências no ganho genético, pois o melhor animal pode ser selecionado com base no valor genético predito por um determinado método quando, na realidade, ele não apresenta o melhor valor genético. A alteração no ranqueamento dos animais também foi verificado por CHEN et al. (2011), estes autores atribuíram a mudança à inclusão da informação genômica. Em comparação ao método BLUP Tradicional o método ssGBLUP possui dentre outras vantagens a inclusão das informações genômicas, que possibilitam calcular o parentesco mais próximo do verdadeiro valor.

Ao analisar as correlações entre os valores genéticos, preditos adotando o BLUP tradicional e o ssGBLUP (Figura 1), verifica-se que houve divergência quanto ao valor predito com adoção dois métodos, o que foi refletido nas baixas correlações.



As correlações entre os valores genéticos preditos com o uso de ambos os métodos foram de magnitude baixa, variando de -0,20 a -0,06 (Figura 1). Ao associar essas baixas correlações com o ganho em acurácia que foi obtido quando adotado o método ssGBLUP, pode-se afirmar que com a inclusão das informações genômicas as predições dos valores genéticos foram mais acuradas. Possivelmente esse ganho em acurácia se deve à correta estimação do parentesco proporcionado pelo uso de informações genômicas. Ao considerar uma linhagem com erro, por exemplo, o parentesco entre um determinado animal e um de seus progenitores, a estimação da covariância entre os indivíduos aparentados será errônea. Assim, esse erro pode ser repassado adiante, o que pode consequentemente afetar na predição dos valores genéticos dos indivíduos (VISSCHER et al., 2002).



**Figura 1.** Dispersão dos valores genéticos preditos pelos métodos ssGBLUP (Eixo y) e BLUP tradicional (Eixo x) para resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA).

Estes resultados demonstram a superioridade do método ssGBLUP em comparação ao BLUP tradicional na predição de valores genéticos para características de difícil mensuração,

assim como na tomada de decisão em programas de seleção. Isso porque é possível controlar o viés devido à seleção (PATRY;DUCROCQ, 2011) bem como corrigir erros de *pedigree* ao adotar o método ssGBLUP. Adicionalmente, como confirmado neste estudo, o uso de informações genômicas permite predição mais acurada do mérito genético de animais. Isto pode ser melhorado com a realização de escrituração zootécnica mais eficiente para melhorar o volume de informação sobre as características relacionadas a resistência à verminose

### Conclusão

O método ssGBLUP foi mais eficiente na predição dos valores genéticos em comparação com o método BLUP, o qual proporcionou ganhos em acurácia de 45%, 80% e 99%, respectivamente, para as características de RV, OPG e FAMACHA.

As estimativas de herdabilidades obtidas com o uso das informações genômicas foram respectivamente, 0,25, 0,10 e 0,45 para RV, OPG e FAMACHA, o que pode indicar que é possível obter ganho genético satisfatório para RV e FAMACHA.

### Referências

- AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D.L.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.; LAWLOR, T.J. A unified approach to utilize phenotypic, full *pedigree*, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 93, p. 743–752, 2010.
- AMARANTE, A.F.T. Resistência genética a helmintos gastrintestinais. SIMPÓSIO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MELHORAMENTO ANIMAL. Pirassununga. **Anais...** Pirassununga-SP: SBMA, 2004.
- ARAÚJO, J. I. M. **Estudo genético da resistência à verminoses gastrintestinais em ovinos**. Bom Jesus. 2017, 86 f. Dissertação (Pós Graduação em Zootecnia), Universidade Federal do Piauí, Bom Jesus, 2017.
- ASSENZA, F.; ELSEN, J. M.; LEGARRA, A.; CARRÉ, C.; SALLÉ, G.; GRANIÉ, C. R.; MORENO, C. R. Genetic parameters for growth and faecal worm egg count following *Haemonchus contortus* experimental infestations using pedigree and molecular information. **Genetics Selection Evolution**, v. 46, 2015.
- BARTLEY, D. J.; JACKSON, F.; JACKSON, E.; SARGISON, N. Characterization of two triple resistant field isolates of *Teladorsagia* from Scottish lowland sheep farms. **Veterinary Parasitology**, v.123, p.189-199, 2004.
- BERTON, M. P.; OLIVEIRA SILVA, R. M.; PERIPOLLI, E.; STAFUZZA, N. B.; MARTIN, J. F.; ÁLVAREZ, M. S.; FERRAZ, J. B. S. Genomic regions and pathways associated with gastrointestinal parasites resistance in Santa Inês breed adapted to tropical climate. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v.8, p.73. 2017

BIAGIOTTI, D. **Associação E Seleção Genômica Ampla Em Ovinos Santa Inês Para Características Relacionadas A Resistência À Endoparasitas**. 2016. 79 f. TESE (Pós graduação em ciência animal), Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2016.

BOLORMAA, S.; BROWN, D. J.; SWAN, A. A.; VAN DER WERF, J. H. J.; HAYES, B. J.; DAETWYLER, H. D. Genomic prediction of reproduction traits for Merino sheep. **Animal Genetics**, v.48, p. 338-348, 2017, <https://doi.org/10.1111/age.12541>.

CARNEIRO, P.L.S. ; MALHADO, C. H. M.; EUCLYDES, R. F.; TORRES FILHO, R.; LOPES, P. S.; CARNEIRO, A. P. S.; CUNHA, E. E. A Seleção tradicional e associada a marcadores moleculares na avaliação genética animal. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.41, p.615-621, 2006.

CERQUEIRA, M. M. O. P.; SOUZA, F. N.; CUNHA, A. F.; PICININ, L. C. A.; LEITE, M. O.; PENNA, C. F. A. M.; SOUZA, M. R. . Detection of antimicrobial and anthelmintic residues in bulk tank milk from four different mesoregions of Minas Gerais State - Brazil. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 66, p. 621-625, 2014.

CHEN, C. Y.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; MUIR, W. M. Effect of different genomic relationship matrices on accuracy and scale. **Journal of Animal Science**, v.89, p. 2673-2679, 2011.

CHRISTENSEN O. F.; MADSEN, P.; NIELSEN, B.; OSTERSEN, T.; SU, G. Single-step methods for genomic evaluation in pigs. **Animal**, v.6, p.1565–157, 2012.

CLARK, S. A.; HICKEY, J. M.; DAETWYLER, H. D.; VAN DER WERF, J. H. J. The importance of information on relatives for the prediction of genomic breeding values and the implications for the makeup of reference data sets in livestock breeding schemes. **Genetics Selection Evolution**, v. 44, p.1-9, 2012.

CORNELIUS, M.P.; JACOBSON, C.; BESIER, R.B. Body condition score as a selection tool for targeted selective treatment-based nematode control strategies in Merino ewes. **Veterinary Parasitology**, v.206, n.3 p.173-181, 2014.

CREWS, D.H.; FRANKE, D.E. Heterogeneity of variances for carcass traits by percentage Brahman inheritance. **Journal of Animal Science**, v. 76, p.1803-1809, 1998.

FARAH, M. M. **Efeito da utilização de diferentes matrizes Genômicas e parentesco na avaliação genética De bovinos de corte**. 2014. 83 f. TESE (Pós graduação em genética e melhoramento animal), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Jaboticabal, 2015.

FIGUEIRE DO FILHO, L. A. S.; SARMENTO, J. L. R.; DO Ó, A. O.; SANTOS, N. P. S.; SENA, L. S.; SOUSA JÚNIOR, A. Estimate of genetic parameters for carcass traits and visual scores inmeat sheep using Bayesian inference via threshold and linear models. **Ciência Rural**. v.47, 2017.

FISHER PJ, MALTHUS B, WALKER MC, CORBETT G, SPELMAN RJ: The number of single nucleotide polymorphisms and on-farm data required for whole-herd parentage testing in dairy cattle herds. **Journal of Dairy Science**, v.92, p.369-374. 2009.

FORNI, S.; AGUILAR, I. MISZTAL, I. Different genomic relationship matrices for single-step analysis using phenotypic, *pedigree* and genomic information. **Genetics Selection Evolution**, v. 43, n. 1, p. 1–7, 2011.

GEWEKE, J. Evaluating the accuracy of sampling- based approaches to the calculation of posterior moments. In: BERNARDO, J.M.; BERGER, J.O.; DAVID, A.P.; SMITH, A.F.M. (Ed.). **Bayesian statistics**. New York: Oxford University. Cap.4, p.625- 631. 1992.

GOLDENBERG, V.; CIAPPESONI, G.; AGUILAR, I. Genetic parameters for nematode resistance in periparturient ewes and post-weaning lambs in Uruguayan Merino sheep. **Livestock Science**, v.127, p.181-187, 2012

GORDON, H.; WHITLOCK, H.V. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. **Journal Council Science Industrial Research**, v.12, p.50-52, 1939.

HAILE-MARIAM, M.; NIEUWHOF, G.J.; BEARD, K.T.; KONSTATINOV, K.V.; HAYES, B.J. Comparison of heritabilities of dairy traits in Australian Holstein-Friesian cattle from genomic and *pedigree* data and implications for genomic evaluations. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 130, p. 20-31, 2013.

HARA K, WATABE H, SASAZAKI S, MUKAI F, MANNEN H: Development of SNP markers for individual identification and parentage test in a Japanese Black cattle population. **Journal of Animal Science**, v.81, p. 152-157, 2010.

HENDERSON, C. R. Estimates of changes in herd environment. **Journal of Dairy Science**, Champaign. **Bometrics**, v.32, p.706, 1949.

KOIVULA, M.; STRANDEN, I.; POSO, J.; AAMAND, J. P.; MANTYSAARI, E. A. Single-step genomic evaluation using multitrait random regression model and test-day data. **Journal of Dairy Science**, v.98, p.2775-2784, 2015,

LEGARRA, A.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I. A relationship matrix including full *pedigree* and genomic information. **Journal of Dairy Science**, v. 92, p. 4656-4663, 2009.

LEE, J.; CHENG, H.; GARRICK, D.; GOLDEN, B.; DEKKERS, J.; PARK, K.; LEE, D; FERNANDO, R. Comparison of alternative approaches to single- trait genomic prediction using genotyped and non- genotyped Hanwoo beef cattle. **Genetics Selection Evolution**, v. 47, 2017.

LOPES, M. S.; SILVA, F. F.; HARLIZIUS, B.; DUIJVESTIEN, N.; LOPES, P. S. GUIMARÃES, S. E. F.; KNOL, E. F. Improved estimation of inbreeding and kinship in pigs using optimized SNP panels. **BMC Genetics**, v. 14, 2013.

MASTRANGELO, S., TOLONE, M., GERLANDO R.; FONTANESI, L.; SARDINA, M. T.; PORTOLANO, B. Genomic inbreeding estimation in small populations: evaluation of runs of homozygosity in three local dairy cattle breeds. **Animal**, v. 10, p.746-754, 2016

MASUDA, Y.; MISZTAL I, TSURUTA S, LEGARRA A, AGUILAR I, LOURENCO D. A.; Fragomeni, B. O Implementation of genomic recursions in single-step genomic best linear unbiased predictor for US Holsteins with a large number of genotyped animals. **Journal of Dairy Science**, v.3, p. 1968-1974, 2016.

MEUWISSEN, T. H. E.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. **Genetics**, v.157, p.1819-1829, 2001.

MEUWISSEN, T. H. E. Genomic selection: marker assisted selection on genome-wide scale. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v.124, p.321–322, 2007.

MISZTAL, I.; LEGARRA, A.; AGUILAR, I. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full *pedigree*, and genomic information. **Journal of Dairy Science**, v. 92, p. 4648-4655, 2009.

MUCHA, S.; MRODE, R.; MACLAREN-LEE, I.; COFFEY, M.; CONINGTON, J. Estimation of genomic breeding values for milk yield in UK dairy goats. **Journal of Dairy Science**, v. 98, p. 8201–8208, 2015.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Nutrient requirements of dairy cattle. 7.ed. Washington, DC: National Academy Press, 381p. 2001.

NIETLISBACH P, KELLER L, POSTMA E. Genetic variance components and heritability of multiallelic heterozygosity under inbreeding. **Heredity**, v.116, p. 1–11, 2016.

OLIVEIRA, M. B.; TORRES, T. S.; SARMENTO, J. L. R. Método não-hierárquico agrupamento aplicado à classificação de caprinos da raça Anglonubiana quanto à resistência a verminose. In: X Congresso Nordeste de Produção animal. Teresina-PI. **Anais...** Teresina: UFPI, 2015.

PATRY, C.; DUCROQ, V. Evidence of biases in genetic evaluations due to genomic preselection in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v.94, p.1011-1020, 2011.

PÉRTILE, S. F. N.; SILVA, F. F.; SALVIAN, M.; MOURÃO, G. B. Seleção e associação genômica ampla para o melhoramento genético animal com uso do método ssGBLUP. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.51, p.1729-1736, 2016.

PETRINI, J. **Incorporação de informações genômicas no desenvolvimento de índices econômicos para a seleção de bovinos**. Piracicaba : Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, 2016. Tese Doutorado em Ciência Animal e Pastagens.

R Development Core Team R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (disponível em: <http://www.R-project.org>; último acesso: Agosto 2017).

RIGGIO, V.; MATIKA, O.; PONG-WONG, R.; STEAR, M. J.; BISHOP, S. C. Genome-wide association and regional heritability mapping to identify loci underlying variation in nematode resistance and body weight in Scottish Blackface lambs. **Heredity**, v.110,p. 420–429. 2013.

RILEY, D.G.; VAN WYK, J.A. Genetic parameters for FAMACHA score and related traits for host resistance/resilience and production at differing severities of worm challenge in a Merino flock in South Africa. **Veterinary Parasitologic**, v.164, n.1, p.44-52, 2009.

SANTOS, G. V. **Modelos linear e de Poisson para genética da resistência a endoparasitas em ovinos de corte**. 2014. 86f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) Universidade Federal do Piauí, Bom Jesus-PI.

SAYERS, G.; GOOD, B.; HANRAHAN, J. P.; RYAN, M.; SWEENEY, T. Intron of the interferon gama gene: It s role i nematode resistance in Sulffolk and Texel sheep breeds. **Research in Veterinary Science**, v.79, p.191-196, 2005.

SORENSEN, D.A.; GIANOLA, D. Likelihood, bayesian, and MCMC methods in quantitative genetics: **Statistics for Biology and Health**. New York: Springer, 740p. 2002.

TONUSSI, R. L., SILVA, R. M. DE O., MAGALHÃES, A. F. B., ESPIGOLAN, R., PERIPOLLI, E., OLIVIERI, B. F.; BALDI, F. Application of single step genomic BLUP under different uncertain paternity scenarios using simulated data. **PLoS ONE**, v.12 , 2017.

VAN VLECK, L. D. **Selection index and introduction to mixed model methods** . Florida: CRC Press, 1996. 481p.

VANRADEN, P.M. Efficient methods to compute genomic predictions. **Journal of Dairy Science**, v. 91, p. 4414-4423, 2008.

VITEZICA, Z. G.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I. LEGARRA, A. Bias in genomic predictions of populations under selection. **Genetics Research**, v.93, p. 357-366, 2011.

VEERKAMP, R.F.; MULDER, H.A.; THOMPSON, R.; CALUS, M.P.L. Genomic and *pedigree*-based genetic parameters for scarcely recorded traits when some animals are genotyped. **Journal of Dairy Science**, v. 94, p. 4189-4197, 2011.

WANG, S. J.; LIU, W. J.; SARGENT, C. A.; ZHAO, S. H.; LIU, H. B.; LIU, X. D.; WANG, C.; HUA, G. H.; YANG, L. G.; AFFARA, N. A.; ZHANG, S. J. Effects of the polymorphisms of Mx1, BAT2 and CXCL12 genes on immunological traits in pigs. **Molecular Biology Reports**, v. 39, p. 2417-2427, 2012.

## CAPÍTULO III

**Aplicação do BLUP Genômico de passo único na análise de associação genômica ampla para resistência genética à verminose em ovinos Santa Inês**

## **Aplicação do BLUP Genômico de passo único na análise de associação genômica ampla para resistência genética à verminose em ovinos Santa Inês**

Gleyson Vieira dos Santos<sup>(1)</sup> e José Lindenberg Rocha Sarmiento<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Pós Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – UFPI. e-mail:

[gleyson.vieira@yahoo.com](mailto:gleyson.vieira@yahoo.com)

<sup>(2)</sup>Professor da UFPI/DZO e Bolsista do CNPq, e-mail: [sarmiento@ufpi.edu.br](mailto:sarmiento@ufpi.edu.br)

**Resumo:** Estudos de associação genômica ampla (GWAS) possibilitam identificar regiões de identidade no genoma associadas a fenótipos e têm sido aplicados em muitas características de interesse econômico em diferentes espécies. Assim, objetivou-se aplicar a metodologia ssGWAS para identificar regiões cromossômicas associadas com as características de resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e FAMACHA. Para tanto, foram utilizadas informações de 1.478 animais criados nos estados do Piauí e Maranhão com registro na Associação Brasileira de Criadores de Ovinos, dos quais foram genotipados 271, utilizando-se SNPs Chip de alta densidade Ovine 50K da Illumina. Após o controle de qualidade, foram utilizados 43.164 SNPs. Para verificar a associação marcadores SNP's com características realizou-se análise de associação genômica ampla (GWAS) por meio da metodologia GWAS passo único (ssGWAS) para estimar os efeitos de marcadores e associá-los resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e FAMACHA. Foram verificadas diferentes regiões genômicas em vários cromossomos associados com as características em estudo. Considerando a associação (1%) verifica-se menor número de regiões cromossômicas associadas com todas as características estudadas. Para RV, foi verificada associações de regiões no OAR1, no qual estão presentes os genes CD80 e CD86, que estão associados com a ativação das células T e na proliferação de outras células inflamatórias, como eosinófilos e mastócitos. Outro gene que atua como coestimulador das células T é o CD28, descrito no OAR2, no qual foi verificada associação tanto para RV quanto OPG. Na região do OAR13, em que foi verificada associação com FAMACHA, está descrito o gene GATA3, que pode atuar na resposta da defesa, reage à presença de um corpo estranho ou à ocorrência de uma lesão, restringindo a extensão de lesão, prevenindo e recuperando a infecção causada pelo estrangeiro corpo. As regiões identificadas para RV, OPG e FAMACHA poderão auxiliar no processo de seleção destas características em programas de melhoramento da raça santa Inês.

**Palavras chaves:** associação genômica ampla, Marcador genético, ssGWAS, valor genômico



## Application of single-step genomic BLUP in genome-wide association analysis for genetic resistance to nematode infection in Santa Inês sheep

Gleyson Vieira dos Santos<sup>1)</sup> e José Lindenberg Rocha Sarmiento<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Pós Graduando do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal – UFPI. e-mail:

[gleyson.vieira@yahoo.com](mailto:gleyson.vieira@yahoo.com)

<sup>(2)</sup>Professor da UFPI/DZO e Bolsista do CNPq, e-mail: [sarmiento@ufpi.edu.br](mailto:sarmiento@ufpi.edu.br)

**Abstract:** Genome-wide association studies (GWAS) make possible the identification of genomic identity regions associated with phenotypes and have been applied in many economically important traits in different species. In this study we aimed to use single-step genome-wide association studies (ssGWAS) to identify chromosomal regions associated with resistance to nematode infection (RNI), faecal worm egg count (FWEC), and color of the ocular conjunctiva (FAMACHA). Data from 1,478 sheep reared in the states of Piauí and Maranhão (Brazil) and registered by the Brazilian Association of Sheep Breeders were used. From these animals 271 were genotyped using the Illumina Ovine SNP 50K. After quality control, 43,164 SNPs were used. In order to verify the association of SNP markers with traits, a genome-wide association analysis was performed using ssGWAS to estimate the effects of markers and associate them with RNI, FWEC and FAMACHA. Different genomic regions were verified in several chromosomes associated with the traits in study. Considering the associative association, there is a lower number of chromosomal regions associated with all the traits in study. Associations of regions were verified on the ovine chromosome (OAR) 1, in which CD80 and CD86 genes are present, whose functions are related to activation of T cells, and in the proliferation of other inflammatory cells like eosinophils and mast cells. Another gene that acts as a costimulator of T cells is CD28, described in OAR 2, in which association was verified for both RNI and FWEC. On OAR 13, an association with FAMACHA was verified in a region where the GATA3 gene is described. This gene may act on the defense response to the presence of a foreign body or to the occurrence of an injury, restricting the injury/damage extension or preventing/recovering it from the infection caused by the foreign body. We identified chromosomal regions associated with RNI, FWEC and FAMACHA. The regions identified in this study may help in marker assisted selection in Santa Inês sheep breeding programs.

**Keywords:** genome-wide association, genomic value, Genetic, marker ssGWAS,

## Introdução

A criação de ovinos é destinada para produção de carne, leite, lã, e peles, com grande importância socioeconômica não somente no Brasil, mas em todo o mundo. No entanto, as infecções por parasitas gastrintestinais consistem em um dos entraves do sistema de produção (JAEGER; CARVALHO COSTA, 2017). Os principais nematódeos são pertencentes ao gênero *Haemonchus*, que, possui grande ação patogênica e é o parasita mais prevalente que afeta pequenos ruminantes, principalmente em regiões tropicais, onde as condições ambientais são caracterizadas por altas temperaturas e umidade, devido a abundantes chuvas durante o verão (AMARANTE et al., 2004).

Para reduzir as perdas causadas pela verminose existem alternativas como utilizar raças ou animais mais resistentes a essas infecções. Os animais da raça Santa Inês têm demonstrado ser mais resistentes quando comparadas com as raças ovinas europeias (AMARANTE et al., 2004). Além disso, vários estudos apontam que a seleção para a resistência genética à verminose é viável (McRAE et al., 2014; BENAVIDES et al., 2015). Com os avanços na tecnologia de marcadores moleculares no DNA e o desenvolvimento de tecnologias de genotipagem, torna-se possível identificar e associar regiões genômicas ou locos de características quantitativas (QTLs) com características complexas, como por exemplo a resistência a verminose.

A análise de associação genômica ampla (*Genome Wide Association Studies* - GWAS) visa identificar regiões genômicas associadas com a expressão de determinada característica. Portanto, a identificação de regiões cromossômicas associadas com a resistência a parasitas gastrintestinais ajuda a compreender melhor os processos biológicos e fisiológicos subjacentes a esta característica (BERTON et al., 2017), tornando-se assim uma ferramenta importante para aperfeiçoar a resistência da espécie ovina. Os marcadores do tipo polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) são utilizados para estudos de associações, pois apresentam, dentre outras vantagens, o fato de estar presente em maior quantidade em todo o genoma, além da genotipagem ser mais barata. Devido a isso os marcadores do tipo SNPs estão sendo utilizados em estudos de associação com resistência parasita gastrointestinal (ATLIJA et al., 2016; PERTILE et al., 2016).

Uma alternativa ao GWAS tradicional consiste em integrar todas as informações genotípicas e fenotípicas disponíveis (de animais genotipados e não genotipados) e, a partir das soluções dos valores genéticos obtidos com o método ssGBLUP, é calculado os efeitos dos SNPs, passando o método a ser denominado de ssGWAS (WANG et al., 2012).

Desta forma, objetivou-se com aplicar a metodologia ssGWAS para identificar regiões cromossômicas associadas com as características resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coloração da mucosa conjuntiva medida pelo método de FAMACHA.

### **Material e Métodos**

Foram utilizadas informações de 1.478 ovinos da raça Santa Inês com idade superior a oito meses pertencentes a rebanhos criados no Meio-Norte do Brasil (estados do PI e MA), dos quais 498 animais tinham registro de contagem de ovos por grama de fezes (OPG), 555 de FAMACHA, e 275 animais com informações da característica de RV. O sistema de produção predominante adotado pelas fazendas foi o semi-intensivo, de modo que os animais passavam parte do tempo no pasto e posteriormente eram recolhidos ao final da tarde. Os fenótipos foram coletados apenas quando a vermifugação tinha sido realizada a mais de 30 dias do dia da coleta.

As características consideradas na pesquisa foram resistência à verminose (RV), contagem de ovos por grama de fezes (OPG) e coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA). A característica resistência à verminose foi determinada de acordo com ARAUJO (2017), em que o autor analisou qual a melhor forma de representar a característica resistência à verminose (RV) com base em análise de agrupamento por meio do método k-means. No presente estudo, a característica resistência genética à verminose, foi formada com auxílio da análise de agrupamento não hierárquico utilizando o algoritmo K-means, a partir da combinação das características OPG, FAMACHA, escore de condição corporal (ECC) e contagem de hematócrito (HCT).

O procedimento K-means iniciou-se com a escolha do K-subgrupos (K=3) e o posicionamento dos centroides de cada grupo no espaço de atributos. Na definição dos centroides foram levadas em consideração as características associadas à resistência a verminose citadas anteriormente, determinando o centroide como ponto médio para cada grupo. Depois da definição da localização destes centroides, cada animal foi associado ao centroide mais próximo, por meio da distância euclidiana como medida de similaridade (OLIVEIRA et al., 2015). Assim, quando todos os animais foram associados a algum centroide, estes foram recalculados. Este procedimento repetiu-se até que não houvesse diferença nos centros dos grupos. As características ECC e HCT foram utilizadas somente para a determinação da característica RV. Foram formados três grupos a partir das

combinações das características OPG, FAMACHA, ECC e HCT. Desta forma, a resistência à verminose foi determinada como categórica, em que o valor 1 foi atribuído aos animais resistentes, 2 aos animais com resistência intermediária e 3 aos animais sensíveis. Animais que foram alocados na classe 1 para a característica resistência possuíam os menores valores para OPG e FAMACHA e os maiores para ECC e HCT. Os animais com valores opostos para essas mesmas características foram alocados na classe 3. Já os animais com valores intermediários foram designados a classe 2, de modo a constituir a característica resistência a verminose com os fenótipos 1, 2 e 3.

As amostras de fezes para contagem de ovos por grama de fezes (OPG) foram coletadas diretamente da ampola retal. Para quantificar o número de ovos por grama de fezes, foi utilizada uma solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) e leitura ao microscópio em câmara McMaster conforme GORDON; WHITLOCK (1939).

A coloração da conjuntiva ocular dos animais foi realizada de acordo com o método FAMACHA, com atribuição de nota variando de 1 (coloração vermelho robusto) a 5 (coloração pálida, branco) (VAN WYK; BATH, 2002).

Amostras de sangue que foram utilizadas para realizar a extração do DNA foram coletadas da veia jugular, após a realização da antissepsia do local (álcool iodado), com auxílio de agulha acoplada diretamente em tubos à vácuo contendo anticoagulante EDTA.

A extração do DNA foi realizada com o Kit da Qiagen DNeasy Blood & Tissue segundo o protocolo estabelecido pelo fabricante. Terminada a extração, a qualidade do DNA foi verificada em gel de agarose a 1%, em tampão SB 1X por 60 minutos a 60V. Os géis foram posteriormente visualizados e registrados em fotodocumentador (L-PIX Loccus Biotecnologia). Após a extração, foi realizada a quantificação do DNA, por meio de Fluorespectofotômetro NanoDrop 3300, com o kit Intercalante AccueBlue dsDNA. O DNA obtido foi estocado em freezer a -20°C até as análises subsequentes.

A genotipagem foi realizada para 271 animais com o chip de alta densidade *BeadChip Ovine SNP50k*, que contém 54.241 SNPs uniformemente espaçados nos cromossomos do genoma ovino. O chip de SNPs foi fabricado de acordo com a tecnologia Infinium da Illumina™, usando a plataforma iScan. O protocolo de genotipagem, que foi seguido de acordo com o fabricante (disponível em [www.illumina.com](http://www.illumina.com)), consistiu nos seguintes passos principais: (1) amplificação isotérmica; (2) incubação das amostras (overnight); (3) fragmentação das amostras, (4) precipitação e ressuspensão, (5) preparação do BeadChip e (6)

hibridização (overnight); (7) extensão enzimática de uma única base, (8) visualização das imagens na plataforma iScan e (9) resultados gerados.

O processo de amplificação isotérmica visou aumentar na ordem de centenas de vezes a concentração do DNA, evitando assim, que este fosse um fator limitante e influenciasse, de forma negativa, os resultados. O material sofreu precipitação com álcool e ressuspensão. O DNA foi submetido à ação de enzimas do tipo end-point que fragmentam em locais específicos da sequência, evitando a quebra excessiva do DNA. Posteriormente a esses processos, o DNA genômico se anelou a 50 bases ligadas covalentemente a cada Bead, (representa um locus específico). A lâmina foi submetida a corantes que foram incorporados aos Beads e que permitiram a diferenciação dos genótipos. Por fim, os fluoróforos ligados aos Beads foram submetidos a um conjunto de lasers que permitiu que o sinal de fluorescência fosse captado e analisado pela plataforma iScan.

O controle de qualidade dos genótipos foi realizado com o pacote HapEstXXR do programa estatístico R, de modo que, considerou-se SNPs localizados em cromossomos autossômicos com Genecall Score > 0,70, Minor Allele Frequency (MAF)>0,05, além de Call Rate>0,95 e SNPs em equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $P > 10^{-5}$ ). Após o controle de qualidade restaram para as análises 43.164 SNPs.

A idade dos animais foi agrupada em três classes de idade (CI), assim discriminadas: CI=1 animais com até dois anos de idade; CI=2 animais com idade superior a dois anos e menor que quatro anos; e CI=3 animais com idade igual ou superior a quatro anos. O tipo de nascimento (TN) dos animais foi considerado na análise como: parto simples (TN=1) e parto múltiplo (TN=2). Para OPG foi utilizada a transformação logarítmica, com base na fórmula  $OPG = \log_{10}(OPG + 10)$ , porque esta característica não atende a pressuposição de normalidade.

Para a formação dos grupos contemporâneos (GC) foram considerados ano de nascimento, estado de cada propriedade (local), tipo de nascimento e propriedade. Grupos de contemporâneos com menos de dois animais foram excluídos. Após análise desses fatores, editou-se um arquivo considerando as características estudadas, as identificações dos animais, grupos de contemporâneos, sexos e classe de idade. A matriz dos numeradores dos coeficientes de parentesco de Wright continha 1478 animais, deste 498 tinham informações de contagem de ovos por grama de fezes (OPG), 555 de FAMACHA, e 275 animais com informações da característica de RV.

A análise da associação genômica ampla para cada característica foi realizada usando a metodologia GWAS de uma única etapa (ssGWAS) (WANG et al., 2012). A metodologia consiste em prever os valores genéticos dos animais por meio do método ssGBLUP para, em seguida, calcular as soluções dos SNPs. Para a predição dos valores genéticos foi utilizado modelo animal linear para OPG e de limiar (FAMACHA e RV), considerando modelo uni-característica no qual pode ser representado pela seguinte equação matricial:

$$Y = Xb + Za + e,$$

em que:  $Y$  é o vetor de observações fenotípicas;  $X$  é a matriz de incidência relacionando os fenótipos aos efeitos sistemáticos,  $b$  é o vetor de efeitos sistemáticos que incluiu grupos contemporâneos (ano de nascimento, estado, tipo de nascimento e propriedade), sexo, e idade do animal no momento da coleta,  $Z$  é a matriz de incidência que relaciona os fenótipos aos animais;  $a$  é o vetor de efeitos genéticos genômicos dos animais, assumindo  $a \sim N(0, H\sigma_a^2)$ , em que  $H$  a matriz dos coeficientes de relacionamento que combina todos os animais no *pedigree* e a matriz genômica e a variância aditiva genética  $\sigma_a^2$ ;  $e$  é o vetor de efeitos residuais, assumindo  $e \sim N(0, I\sigma_e^2)$ , em que  $I$  é a matriz identidade e  $\sigma_e^2$  é a variância residual.

A matriz  $H$  é calculada como a seguir:

$$H = A + \begin{Bmatrix} A_{12}A_{22}^{-1} & 0 \\ 0 & I \end{Bmatrix} \{G - A_{22}\} \{I \quad I\} \begin{Bmatrix} A_{22}A_{22}^{-1} & 0 \\ 0 & I \end{Bmatrix},$$

Em que,  $I$  é uma matriz de identidade, os subscritos 1 e 2 denotam animais não genotipados e genotipados, respectivamente e  $G$  é a matriz de relacionamentos genéticos construída e dimensionada como descrito por VANRADEN (2008).

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

em que  $M$  é uma matriz que especifica quais alelos de marcador cada indivíduo herdou com  $m$  colunas ( $m$  é o número total de marcadores) e  $n$  linhas ( $n$  é o número total de indivíduos genotipados); e  $P$  é uma matriz com a frequência do segundo alelo ( $p_j$ ), expressa em  $2p_j$ .  $M_{ij}$  foi assumido 0 se o genótipo do indivíduo  $i$  para SNP  $j$  fosse homocigoto AA, 1 se heterocigoto ou 2 se o genótipo fosse homocigoto BB.

A inversa da matriz  $H$  foi calculada como segue:

$$H^{-1} = A^{-1} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & G^{-1} - A_{22}^{-1} \end{bmatrix}$$

em que  $A^{-1}$  é a inversa da matriz de parentesco baseada na informação de *pedigree*,  $G^{-1}$  é a inversa da matriz de parentesco genômico, que foi construída e dimensionada como descrito por VANRADEN (2008), e  $A_{22}^{-1}$  é a inversa da matriz de parentesco baseada no *pedigree* para animais genotipados. A matriz  $H$  foi construída dimensionando  $G$  baseada em  $A_{22}$  considerando que a média da diagonal de  $G$  é igual à média da diagonal de  $A_{22}$  e a média dos elementos fora da diagonal de  $G$  é igual à média dos elementos fora da diagonal em  $A_{22}$ , para reduzir o viés nas variâncias genéticas e genômicas dos EBVs (CHEN et al., 2011; FORNI et al., 2011; VITEZICA et al., 2011).

Após a predição dos valores genéticos genômicos dos animais, estes foram utilizados para calcular a solução do efeitos dos SPNs.

Os efeitos de animal foram decomposto em genotipado ( $a_g$ ) e não genotipado de acordo com WANG et al. (2012) com o efeito de animal genotipado sendo em função do efeito do marcador:

$$a_g = Zu$$

em que  $Z$  é uma matriz que relaciona genótipos de cada lócus e  $u$  é um vetor de efeitos de marcadores SNPs.

A variância de efeito de animal foi assumida como:

$$\text{var}(a_g) = \text{var}(Zu) = ZDZ'\sigma_u^2 = G\sigma_a^2$$

em que  $D$  é uma matriz diagonal de pesos para variâncias de marcadores ( $D = I$  para GBLUP),  $\sigma_u^2$  é a variância genética aditiva capturada por cada marcador SNP.

A covariância dos efeitos animais ( $a_g$ ) e SNP ( $u$ ) é:

$$\text{var} \begin{bmatrix} a_g \\ u \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} ZDZ' & ZD' \\ DZ' & D \end{bmatrix} \sigma_u^2$$

Posteriormente.

$$G = \frac{\text{var}(a_g)}{\sigma_g^2} = \frac{\text{var}(Zu)}{\sigma_a^2} = ZDZ'\lambda$$

em que  $\lambda$  foi definida por VANRADEN et al (2008) como uma constante de normalização, como descrito abaixo.

$$\lambda = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_a^2} = \frac{1}{\sum_{i=1}^M 2p_i(1-p_i)}$$

Portanto, a equação para predizer os efeitos SNP que usa matriz de relação genômica  $G^*$ :

$$u = \lambda DZ'G^{-1}\hat{a}_g = ZD'[ZDZ']^{-1}\hat{a}_g$$

As estimativas de efeitos SNP podem ser usadas para estimar variância individual de cada efeito SNP (ZHANG et al., 2010):

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

O seguinte processo iterativo foi realizado em 6 etapas, considerando D para estimar os efeitos de SNP, como descrito por WANG et al. (2012), como segue: 1. D=I; 2. Calcular GEBV para todos os animais no banco de dados adotando o método ssGBLUP; 3. Calcular o efeito de SNP:  $u = \lambda DZ'G^{*-1}\hat{a}_g$ ; 4. Calcular a variância de cada SNP:  $d_i = \hat{u}_i^2 2p_i(1 - p_i)$ , onde  $i$  é o marcador  $i$ ; 5. Normalizar os valores de SNPs para a variância genética aditiva permanecer constante; 6. Calcular a matriz G; 7. Sair, ou voltar ao passo 2.

Os efeitos de marcadores foram obtidos por 2 iterações do passo 2 ao 6 como mostrado por WANG et al. (2012). A porcentagem de variância genética explicada pela região  $i$  foi calculada, como descrito por (WANG et al., 2012):

$$\frac{\text{var}(a_i)}{\sigma_a^2} \times 100\% = \frac{\text{var}(\sum_{j=i}^{50} z_j \hat{u}_j)}{\sigma_a^2} \times 100\%$$

em que  $a_i$  é o valor genético genômico da região  $i$ , que consiste de 50 SNPs consecutivos,  $\sigma_a^2$  é a variância genética total,  $Z_j$  é vetor de conteúdo de SNP do SNP  $j$  para todos os indivíduos e  $\hat{u}_j$  é o efeito de marcador  $j$  dentro da região  $i$ .

As análises foram executadas com auxílio dos programas da família BLUPF90 (MISZTAL et al., 2002). Os resultados das análises de GWAS foram apresentados com base na proporção de variância explicada por janela de 50 SNP's adjacentes com média de 560 Kb.

Neste estudo foram consideradas, para todas as características estudadas, foram considerados dois níveis de associações, o primeiro foi selecionado os segmentos que explicarem um mínimo de 1% da variância genética aditiva, e a associação sugestiva, em que foram selecionados os segmentos cromossômicos que considera um mínimo de meio por cento de variância genética aditiva.

A ferramenta visualizador de mapas do genoma ovino foi utilizado para a identificação de genes, disponível no "National Center for Biotechnology Informação "(NCBI - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) em: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/?term=sheep>).

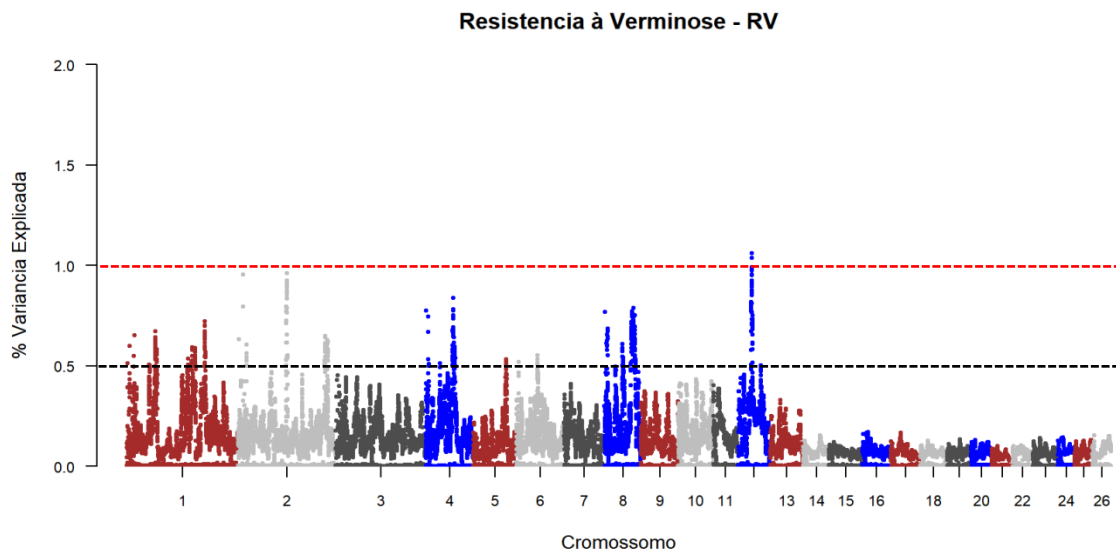
A classificação de genes de acordo com sua função biológica, identificação de vias metabólicas e enriquecimento de genes foi realizada utilizando-se o "Banco de Dados para



Anotações, Integrated Discovery (DAVID) v. 6.7<sup>o</sup> (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>), GeneCards (<http://www.genecards.org/>), e UniProt (<http://uniprot.org>).

## Resultados e Discussão

Foram verificadas diferentes regiões genômicas em vários cromossomos associados com as características em estudo. Considerando a que considera os segmentos que explicam o mínimo de 1% da variância aditiva, verifica-se menor número de regiões cromossômicas associadas com todas as características estudadas. Para a característica resistência à verminose (RV) observou-se algumas regiões nos cromossomos 1, 2, 4, 5, 6, 8 e 12 (Figura 1).



**Figura 1.** Associação considerando o mínimo de 1% da variância aditiva (linha vermelha) e associação sugestiva (linha preta) que considera mínimo de 0,5% da variância aditiva explicada por janelas de 50 SNPs adjacentes distribuídos por cromossomos para característica Resistência à Verminose (RV) de ovinos Santa Inês.

Para a característica resistência à verminose (RV), observou-se, que ao considera a associação (1%) verificou-se regiões associadas com RV no cromossomo 12 (OAR12) (Tabela 1), no entanto não ficou claro como os genes atuam na expressão da característica. Vale salientar que essa região no OAR12, no qual estão os genes associados com RV, é responsável por mais de 1% da variância aditiva da característica. O OAR12 apresenta regiões que estão associadas com a resistência verminose como foi verificado por SALLE et al. (2012), que ao analisarem a resistência de ovinos ao *Haemonchus contortus*, verificaram associações significativas. Foi encontrado QTL associado com a resistência na região 36,6 Mbp, posição próximo à região encontrada nesse estudo. BEH et al. (2002) encontraram QTL

associado com o OPG em ovinos da raça merino, esses achados sugerem que OAR12 é um importante cromossomo que possui QTLs e /ou genes que estão de alguma forma relacionada com a resistência a verminose.

**Tabela 1.** Identificação de genes com base no percentual mínimo de 1% da variância Resistência à verminose (RV) no cromossomo 12 de ovinos Santa Inês.

<b>Cromossomo</b>	<b>Posição (pb)</b>	<b>Gene</b>
<b>OAR12</b>	37128691 - 37171211	<a href="#">PRRC2C</a> ; LOC105606472

O OAR2 contem regiões que explicam 0,90% da variância aditiva podendo conter genes ou QTLs que estejam envolvidos na expressão da característica. No entanto, somente quando foi considerada a associação sugestiva (regiões que expliquem 0,5% da variância aditiva). Possivelmente o cromossomo pode possuir QTLs e /ou genes de pequeno efeito que desempenham papel importante na expressão da gênica da resistência à verminose. Benavides et al. (2015) verificaram regiões (15 Mb) no OAR2 associados com a característica de OPG em uma população de ovinos Red Maasai x Dorper. Na associação sugestiva (0,5%), seis regiões cromossômicas estão envolvidas na expressão característica, sendo eles nos cromossomos 1, 2, 4, 6, 8 e 12.

No OAR1 foram encontrados vários genes que estão associados com RV, dentre eles os CD80 e CD86 (Tabela 2). Esses estão associados com a ativação das células T, que, estão envolvidas no processo de resistência produzindo citocinas que irão estimular a proliferação de outras células inflamatórias, como eosinófilos e mastócitos. Essas mesmas citocinas estimulam a produção de imunoglobulinas contra os parasitas, tais como IgE e IgA (AMARANTE 2014). Para a ativação das células T é necessário o envolvimento de dois receptores separados de células T, que atuam como coestimulantes de um dos receptores (CD28) de células T, o desencadeamento simultâneo desses receptores de células T resulta na ativação desta célula. O CD80 e CD86 têm papel semelhante na ativação das células T, recentemente as funções das moléculas coestimuladoras CD80 e CD86 foram investigadas em camundongos os autores concluíram que o CD86 poderia ser mais importante para iniciar as respostas das células T, enquanto o CD80 poderia ser mais significativo para a manutenção dessas respostas imunes (VASILEVKO et al., 2002).

No OAR2 foram verificados segmentos cromossômicos com percentual de explicação da variância aditiva de 0,90%, e dentre os genes encontrados no cromossomo destacam-se o CXCR4 e CD28, ambos envolvidos na ativação das células T (Tabela 2).

**Tabela 2.** Identificação de genes com base no percentual mínimo de 0,5% da variância Resistência à verminose (RV) no cromossomo 1, 2, 4, 6, 8, e 12 de ovinos Santa Inês de ovinos Santa Inês.

<b>Cromossomo</b>	<b>Posição (pb)</b>	<b>Gene</b>
<b>OAR1</b>	165217240 - 211799990	<a href="#">HHLA2</a> ; <a href="#">LOC101114747</a> ; <a href="#">LOC101122319</a> ; <a href="#">CD80</a> ; <a href="#">CD86</a> ; <a href="#">CASR</a> ; <a href="#">DIRC2</a> ; <a href="#">SEMA5B</a> ; <a href="#">ADCY5</a> ; <a href="#">MYLK</a> ; <a href="#">KALRN</a> ; <a href="#">UMPS</a> ; <a href="#">ITGB5</a> ; <a href="#">LRCH3</a> ; <a href="#">TFRC</a> ; <a href="#">APOD</a> ; <a href="#">OSTN</a> ; <a href="#">CLDN1</a> ; <a href="#">SST</a> ; <a href="#">RTP4</a> ; <a href="#">ADIPOQ</a> ; <a href="#">EIF4A2</a> ; <a href="#">AHSB</a> ; <a href="#">TRA2B</a> ; <a href="#">CLCN2</a> ; <a href="#">EIF4G1</a> ; <a href="#">LOC101122747</a> ; <a href="#">LOC101123171</a> ; <a href="#">LOC101109765</a> ;
<b>OAR2</b>	130215973 - 241969339	<a href="#">MIR10B</a> ; <a href="#">SP3</a> ; <a href="#">DPP4</a> ; <a href="#">ITGB6</a> ; <a href="#">HNMT</a> ; <a href="#">CXCR4</a> ; <a href="#">INSIG2</a> ; <a href="#">PPIL3</a> ; <a href="#">BMPR2</a> ; <a href="#">CD28</a> ; <a href="#">CTLA4</a> ; <a href="#">CREB1</a> ; <a href="#">IDH1</a> ; <a href="#">MYL1</a> ; <a href="#">IGFBP2</a> ; <a href="#">IGFBP5</a> ; <a href="#">SLC11A1</a> ; <a href="#">ATG9A</a> ; <a href="#">NPPC</a> ; <a href="#">AZIN2</a> ; <a href="#">LCK</a> ; <a href="#">HCRTR1</a> ; <a href="#">FABP3</a> ; <a href="#">PTAFR</a> ; <a href="#">EYA3</a> ; <a href="#">SFN</a> ; <a href="#">TRIM63</a>
<b>OAR4</b>	71992063 - 78854728	<a href="#">STK31</a> ; <a href="#">FAM221A</a> ; <a href="#">ADAM22</a> ; <a href="#">SRI</a> ; <a href="#">STEAP4</a> ; <a href="#">TEX47</a> ; <a href="#">STEAP2</a> ; <a href="#">CFAP69</a> ; <a href="#">GTPBP10</a> ; <a href="#">TNS3</a> ; <a href="#">IGFBP3</a> ; <a href="#">IGFBP1</a> ; <a href="#">ADCY1</a> ; <a href="#">RAMP3</a> ; <a href="#">CCM2</a> ; <a href="#">MYO1G</a> ; <a href="#">ZMIZ2</a> ; <a href="#">OGDH</a> ; <a href="#">NPC1L1</a> ; <a href="#">NUDCD3</a> ; <a href="#">CAMK2B</a> ; <a href="#">GCK</a> ; <a href="#">POLM</a> ; <a href="#">BLVRA</a> ; <a href="#">STK17A</a> ; <a href="#">HECW1</a> ; <a href="#">PSMA2</a> ; <a href="#">C4H7orf25</a> ; <a href="#">GLI3</a>
<b>OAR6</b>	57356461 - 58202850	<a href="#">TBC1D1</a> ; <a href="#">TRNAI-AAU</a> ; <a href="#">KLF3</a> ; <a href="#">TLR10</a> ; <a href="#">TLR1</a> ; <a href="#">TLR6</a> ; <a href="#">FAM114A1</a> ; <a href="#">TMEM156</a>
<b>OAR8</b>	29488229 - 83222049	<a href="#">ATG5</a> ; <a href="#">HACE1</a> ; <a href="#">GRIK2</a> ; <a href="#">ASCC3</a> ; <a href="#">LOC101112574</a> ; <a href="#">LOC101106531</a> ; <a href="#">MAP3K7</a> ; <a href="#">CGA</a> ; <a href="#">EPB41L2</a> ; <a href="#">CTGF</a> ; <a href="#">LOC101102244</a> ; <a href="#">RPS12</a> ; <a href="#">MAP3K5</a> ; <a href="#">CITED2</a> ; <a href="#">ADGB</a> ; <a href="#">STXBP5</a> ; <a href="#">LOC101105258</a> ; <a href="#">ESR1</a> ; <a href="#">VIP</a> ; <a href="#">SOD2</a> ; <a href="#">TCP1</a> ; <a href="#">MAS1</a> ; <a href="#">IGF2R</a>
<b>OAR12</b>	35372424 - 61618681	<a href="#">SELE</a> ; <a href="#">MIR199A</a> ; <a href="#">FASLG</a> ; <a href="#">KIAA2013</a> ; <a href="#">NPPB</a> ; <a href="#">NPPA</a> ; <a href="#">LOC101112585</a> ; <a href="#">MTOR</a> ; <a href="#">PGD</a> ; <a href="#">ENO1</a> ; <a href="#">PARK7</a> ; <a href="#">LOC101116162</a> ; <a href="#">LOC101117436</a> ; <a href="#">LOC101121791</a> ; <a href="#">LOC101104843</a> ; <a href="#">TAS1R3</a> ; <a href="#">MIR200A</a> ; <a href="#">MIR200B</a> ; <a href="#">ISG15</a> ; <a href="#">AGMAT</a> ; <a href="#">PRDM2</a> ; <a href="#">LOC101114293</a> ; <a href="#">LOC101115813</a> ; <a href="#">PRDX6</a> ; <a href="#">SERPINC1</a> ; <a href="#">LOC101122123</a> ; <a href="#">LOC101102078</a>

O gene CXCR4 presente no OAR2 dos ovinos (Tabela 2), consiste em um receptor de quimosinas e está envolvido na ativação das células T, além de estar relacionado com o sistema imunológico através da regulação negativa da expressão do complexo de

histocompatibilidade de classe II (SHERIDAN et al., 2006; CONTENTO et al., 2008). As quimiocinas são pequenas citocinas com propriedades quimiotrantes seletivas que coordenam a inflamação dos tecidos, estando também envolvidas em vários processos biológicos e fisiopatológicos. Assim, a expressão desregulada de quimiocinas e seus receptores, no caso o CXCR4, está envolvida no desenvolvimento da autoimunidade (VIOLA; LUSTER, 2008). Em um estudo avaliando a resistência à verminose em ovinos, BERTON et al. (2017), verificaram associação do gene CXCR4 com a contagem de glóbulos vermelhos. Os autores ainda relatam que o gene participa da rede imune intestinal para a via de produção de imunoglobulinas IgA. CONTENTO et al., (2008) observaram que, enquanto a ativação de células T humanas por células apresentadoras de antígeno está ocorrendo, os receptores de quimiocinas, dentre elas a CXCR4, são recrutados para a sinapse imunológica, onde eles fornecem sinais coestimuladores.

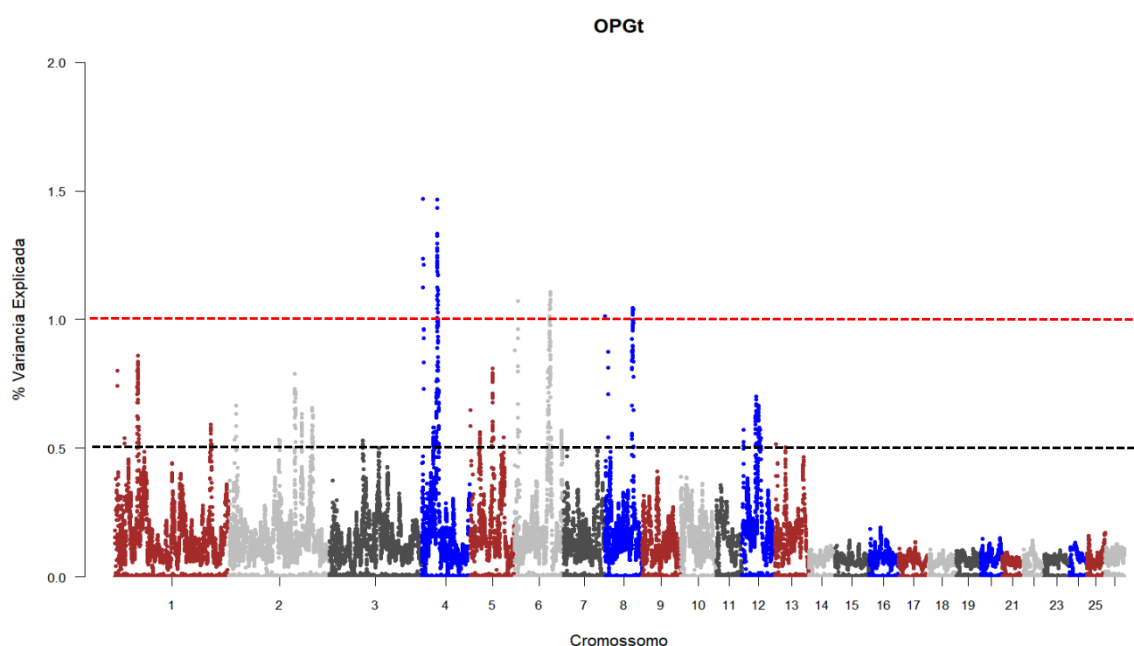
O gene CD28 foi encontrado no OAR2 e é um dos receptores coestimuladores mais importantes para ativação de células T, que, por sua vez, desempenham um papel importante no sistema imunológico, no qual é capaz de elaborar uma resposta imune contra antígenos presentes no organismo em concentrações muito baixas e, ao mesmo tempo, discriminar precisamente entre um estímulo infeccioso e um não infeccioso. Durante a ativação das células T, essa sensibilidade e especificidade são alcançadas por mecanismos de interações tendo como base células apresentadoras de antígenos (APCs). Assim, além da interação entre o receptor de células T (TCR) e seu ligando, a ativação das células T depende dos sinais fornecidos por moléculas co-estimuladoras, que no caso seria o CD28.

Outros genes que estão associados com a RV, que participam da resposta imune do animal, foram verificados no OAR6. Os genes TLR1, TL6 e TLR10 são pertencentes à família de receptores Toll-like (TLR), esses receptores são uma família de moléculas de sinalização que se ligam a padrões moleculares associados a patógenos (PMAPs – Pathogen-Associated Molecular Patterns) que desencadeiam uma resposta imune (TAKEDA et al., 2003), os receptores do tipo TLR desempenham papel importante no sistema imune inato. O sistema imunológico inato atua como sendo a primeira linha de defesa contra patógenos invasores e é ativado por padrões moleculares associados aos PMAPs. A maioria das espécies de mamíferos compartilha dos genes pertencentes à família de receptores *TLR*, cada um detectando PMAPs com diferentes estruturas moleculares. O gene *TLR1* desempenha papel fundamental para a iniciação e regulação da resposta imune a patógenos microbianos e tem sido associado a doenças inflamatórias. Há evidências crescentes que apontam para a forte

possibilidade de que os genes do tipo TLR, possam estar associado com a resposta imunes (LEVEQUE et al., 2003; SHINKAI et al., 2006) e podem explicar pelo menos parte da variação observada na resistência há algumas doenças. INGHAM et al. (2007) estudando a resistência à verminose em ovinos encontraram associação do gene TLR1, TRL10 com a resistência a verminose.

Outros genes que estão associados com a RV, os genes ATG5, HACE1, GRIK2, ASCC3, LOC101112574 e LOC101106531, encontrados no OAR8, também foram encontrados por BERTON et al. (2017), porém associados com a contagens de glóbulos vermelhos, o que pode indicar que estes estão associados e/ou participam de mecanismo de resistência à verminose.

Para a característica de OPG foram encontradas regiões nos cromossomos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12 e 13 (Figura 2). A região presente no OAR4 foi a que mais explicou a variância genética aditiva para OPG, com aproximadamente 1,47%.



**Figura 2.** Associação considerando o mínimo de 1% da variância aditiva (linha vermelha) e associação sugestiva (linha preta) que considera mínimo de 0,5% da variância aditiva explicada por janelas de 50 SNPs adjacentes distribuídos por cromossomos para característica OPG de ovinos Santa Inês.

Quando foi realizada a associação que consideram os segmentos cromossomicos que explicavam o mínimo de 1% da variância para a característica OPG, foram identificadas regiões nos cromossomos 4, 6 e 8 (Figura 2). O gene GNAT3 descrito no OAR4, foi associado ao OPG, em que BERTON et al. (2017) estavam avaliando a resistência genética à

verminose em ovinos, no entanto, não ficou claro a participação do gene na expressão do OPG.

O gene ZC3H12D, descrito no OAR8, está envolvido na sinalização TLR e ativação de macrófagos e, portanto, pode desempenhar um papel na imunidade do hospedeiro e doenças inflamatórias. Zc3h12d (também conhecido como TFL e p34) é originalmente relatado como um supressor de tumor putativo que é desregulado em linfoma folicular transformado.

No entanto, com base nos percentuais de variâncias explicadas pelas janelas de 50 SNPs, presentes no OAR4, OAR6 e OAR8, indica que existe potencialmente uma série de genes e/ou QTLs que contribuem para a expressão da resistência parasitária.

**Tabela 3.** Identificação de genes com base no percentual mínimo de 1% da variância genética para OPG no cromossomo 4, 6 e 8 de ovinos Santa Inês.

<b>Cromossomo</b>	<b>Posição (pb)</b>	<b>Gene</b>
<b>OAR4</b>	39718954 - 42540770	<a href="#">SEMA3C</a> ; <a href="#">LOC101102230</a> ; <a href="#">LOC101114861</a> ; <a href="#">LOC101115115</a> ; <a href="#">GNAT3</a> ; <a href="#">LOC101115786</a> ; <a href="#">GNAI1</a> ; <a href="#">LOC105614990</a> ; <a href="#">MAGI2</a>
<b>OAR6</b>	91381996 - 93744092	<a href="#">SOWAHB</a> ; <a href="#">LOC105615571</a> ; <a href="#">SEPT11</a> ; <a href="#">CCNI</a> ; <a href="#">CCNG2</a> ; <a href="#">LOC101107023</a> ; <a href="#">LOC101110845</a> ; <a href="#">CXCL13</a> ; <a href="#">CNOT6L</a> ; <a href="#">MRPL1</a> ; <a href="#">FRAS1</a> ; <a href="#">LOC105607831</a> ; <a href="#">ANXA3</a> ; <a href="#">TRNAC-GCA</a> ; <a href="#">BMP2K</a> ; <a href="#">PAQR3</a> ; <a href="#">NAA11</a>
<b>OAR8</b>	72522633 - 73728458	<a href="#">SASH1</a> ; <a href="#">LOC105615927</a> ; <a href="#">UST</a> ; <a href="#">TAB2</a> ; <a href="#">LOC105615928</a> ; <a href="#">ZC3H12D</a> ; <a href="#">PPIL4</a> ; <a href="#">GINM1</a> ; <a href="#">KATNA1</a> ; <a href="#">LATS1</a>

Quando considerado a associação sugestiva (0,5%), os cromossomos que continham regiões genômicas associadas com OPG foram 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 12. Ao verificar associação com janelas de SNPs que expliquem um mínimo de 0,5% percebe-se uma maior abrangência de segmentos que estão envolvidos na expressão da característica OPG (Tabela 4). A região do OAR4 em que foi observada associação, contem o gene RELN. AHMED et al. (2013) verificaram que o gene RELN esta associado positivamente em Suffolk (suscetível) em comparação com animais de Texel (resistentes) três dias após a infecção com T. circumcincta.

A associação dos genes CXCL1, CXCL8 e CXCL10 com o OPG só foram verificados ao considerar a associação sugestiva (0,5%). Os genes CXCL1, CXCL8 e CXCL10, descrito no OAR6 (Tabela 4), desempenham um papel fundamental no desenvolvimento, homeostase e funcionalidade do sistema imunológico (ZLOTNIK et al., 2000). Os genes em questão

pertencem a uma subdivisão das quimosinas que tem papel importante na regulação das respostas inflamatórias e imunes do corpo. As quimosinas poderiam atrair e ativar seletivamente leucócitos e uma variedade de outros tipos de células, além de regular as respostas inflamatórias e imunes do corpo. Como exemplo o ligando de quimosina CXCL10 regula as respostas imunes por meio da ativação e recrutamento de leucócitos, ativação das células T, eosinófilos e monócitos (ANTONELLI et al., 2006). A região no qual estão descritos os genes CXCL1, CXCL8 e CXCL10 foi responsável por explicar mais de 1,1% da variância aditiva. BERTON et al. (2017) verificaram que a região onde estão descritos os genes CXCL1, CXCL8 e CXCL10, foi responsável por explicar aproximadamente 5,3% da variância aditiva para a característica plaquetas.

**Tabela 4.** Identificação de genes com base no percentual mínimo de 0,5% da variância para OPG nos cromossomos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 12 de ovinos Santa Inês.

<b>Cromossomo</b>	<b>Posição (pb)</b>	<b>Gene</b>
<b>OAR1</b>	250546322 - 252610410	<a href="#">STAG1</a> ; <a href="#">PCCB</a> ; <a href="#">MSL2</a> ; <a href="#">TRNAC-GCA</a> ; <a href="#">PPP2R3A</a> ; <a href="#">EPHB1</a> ; <a href="#">KY</a> ; <a href="#">CEP63</a> ; <a href="#">ANAPC13</a>
<b>OAR2</b>	131439040 - 219701580	<a href="#">MIR10B</a> ; <a href="#">SP3</a> ; <a href="#">MAP3K20</a> ; <a href="#">LOC101118851</a> ; <a href="#">DPP4</a> ; <a href="#">ITGB6</a> ; <a href="#">LOC101109941</a> ; <a href="#">ACVR1</a> ; <a href="#">HNMT</a> ; <a href="#">CXCR4</a> ; <a href="#">INSIG2</a> ; <a href="#">GYPC</a> ; <a href="#">LOC101122667</a> ; <a href="#">PPIL3</a> ; <a href="#">BMPR2</a> ; <a href="#">CD28</a> ; <a href="#">CTLA4</a> ; <a href="#">CREB1</a> ; <a href="#">LOC101119537</a> ; <a href="#">LOC101119795</a> ; <a href="#">LOC101120055</a> ; <a href="#">IDH1</a> ; <a href="#">MYL1</a> ; <a href="#">LOC101109155</a> ; <a href="#">IGFBP2</a> ; <a href="#">IGFBP5</a> ; <a href="#">SLC11A1</a> ; <a href="#">MIR26B</a>
<b>OAR3</b>	130445937 - 130491628	<a href="#">CEP83</a>
<b>OAR4</b>	29326870 - 45072864	<a href="#">ABCB5</a> ; <a href="#">SP4</a> ; <a href="#">DNAH11</a> ; <a href="#">IL6</a> ; <a href="#">CCDC126</a> ; <a href="#">LOC101121256</a> ; <a href="#">RUNDC3B</a> ; <a href="#">LOC101122517</a> ; <a href="#">LOC101121769</a> ; <a href="#">CROT</a> ; <a href="#">DMTF1</a> ; <a href="#">KIAA1324L</a> ; <a href="#">GRM3</a> ; <a href="#">SEMA3D</a> ; <a href="#">SEMA3A</a> ; <a href="#">SEMA3E</a> ; <a href="#">PCLO</a> ; <a href="#">CACNA2D1</a> ; <a href="#">HGF</a> ; <a href="#">SEMA3C</a> ; <a href="#">GNAT3</a> ; <a href="#">GNAT1</a> ; <a href="#">PHTF2</a> ; <a href="#">PTPN12</a> ; <a href="#">CCDC146</a> ; <a href="#">FBXL13</a> ; <a href="#">LRRC17</a> ; <a href="#">NAPEPLD</a> ; <a href="#">SLC26A5</a> ; <a href="#">RELN</a>
<b>OAR5</b>	25003474 - 87110138	<a href="#">B4GALT7</a> ; <a href="#">PROP1</a> ; <a href="#">ZNF496</a> ; <a href="#">MADCAM1</a> ; <a href="#">RPS15</a> ; <a href="#">GDF9</a> ; <a href="#">VDAC1</a> ; <a href="#">PPP2CA</a> ; <a href="#">UBE2B</a> ; <a href="#">PITX1</a> ; <a href="#">SMDA5</a> ; <a href="#">EGR1</a> ; <a href="#">PURA</a> ; <a href="#">CD14</a> ; <a href="#">FGF1</a> ; <a href="#">NR3C1</a> ; <a href="#">MIR143</a> ; <a href="#">SLC26A2</a> ; <a href="#">ATOX1</a> ; <a href="#">GRIA1</a> ; <a href="#">IL12B</a> ; <a href="#">ADRA1B</a> ; <a href="#">CCNG1</a> ; <a href="#">HMMR</a> ; <a href="#">VCAN</a>
<b>OAR6</b>	87360405 - 96458624	<a href="#">ALB</a> ; <a href="#">AFP</a> ; <a href="#">CXCL8</a> ; <a href="#">LOC101103238</a> ; <a href="#">LOC101104151</a> ; <a href="#">CXCL1</a> ; <a href="#">AREG</a> ; <a href="#">G3BP2</a> ; <a href="#">USO1</a> ; <a href="#">PPEF2</a> ; <a href="#">SDAD1</a> ; <a href="#">CXCL10</a> ; <a href="#">ART3</a> ; <a href="#">NUP54</a> ; <a href="#">CCDC158</a> ; <a href="#">SEPT11</a> ; <a href="#">CCNI</a> ; <a href="#">CNOT6L</a> ; <a href="#">MRPL1</a> ; <a href="#">FRAS1</a> ; <a href="#">ANXA3</a> ; <a href="#">BMP2K</a> ; <a href="#">PAQR3</a> ; <a href="#">ANTXR2</a> ; <a href="#">PRDM8</a> ; <a href="#">FGF5</a> ; <a href="#">C6H4orf22</a> ; <a href="#">BMP3</a> <a href="#">PRKG2</a> ;

---

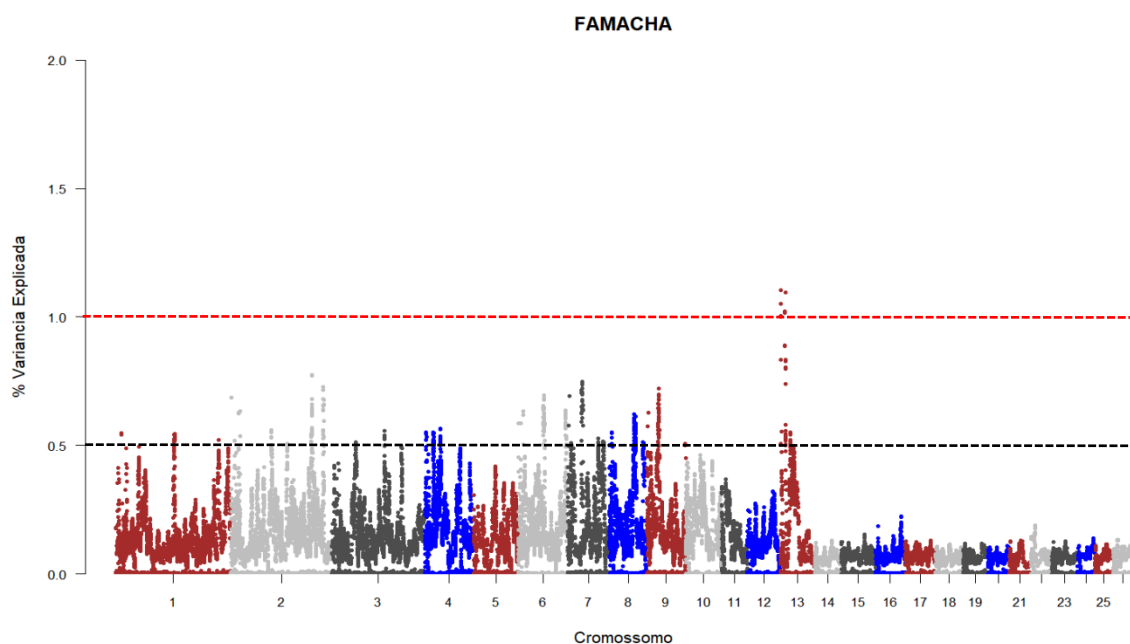
RASGEF1B

---

<b>OAR8</b>	70833817	<a href="#">ADGB</a> ; <a href="#">STXBP5</a> ; <a href="#">SASH1</a> ; <a href="#">UST</a> ; <a href="#">TAB2</a> ; <a href="#">ZC3H12D</a> ; <a href="#">PPIL4</a> ;
	-	<a href="#">GINM1</a> ; <a href="#">KATNA1</a> ; <a href="#">LATS1</a> ; <a href="#">LOC105615955</a> ; <a href="#">NUP43</a> ;
	74299776	<a href="#">PCMT1</a> ; <a href="#">LRP11</a> ; <a href="#">LOC101105258</a> ; <a href="#">LOC105609630</a> ; <a href="#">IYD</a>
<b>OAR12</b>	35533990	<a href="#">SELE</a> ; <a href="#">MIR199A</a> ; <a href="#">FASLG</a> ; <a href="#">KIAA2013</a> ; <a href="#">NPPB</a> ; <a href="#">NPPA</a> ;
	-	<a href="#">LOC101112585</a> ; <a href="#">MTOR</a> ; <a href="#">PGD</a> ; <a href="#">CA6</a> ; <a href="#">ENO1</a> ; <a href="#">PARK7</a> ;
	49228109	<a href="#">DNAJC11</a> ; <a href="#">LOC101116162</a> ; <a href="#">PLEKHG5</a> ; <a href="#">ACOT7</a> ;
		<a href="#">LOC101117436</a> ; <a href="#">CHD5</a> ; <a href="#">KCNAB2</a> ; <a href="#">NPHP4</a> ; <a href="#">AJAP1</a> ; <a href="#">TP73</a> ;
		<a href="#">MEGF6</a> ; <a href="#">PRDM16</a> ; <a href="#">MMEL1</a> ; <a href="#">MORN1</a> ; <a href="#">LOC101121791</a> ;
	<a href="#">PRKCZ</a> ; <a href="#">CFAP74</a> ; <a href="#">LOC101104843</a>	

---

Para a FAMACHA, foram identificadas regiões cromossômicas associadas com a característica nos cromossomos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 13 (Figura 3). No OAR13 foram encontradas regiões que explicaram a maior variância aditiva (1,1%, aproximadamente), indicando que no OAR13 possa conter genes e/ou QTLs de maior efeito na expressão da característica. Nesse cromossomo já foram encontradas associações com características relacionadas com a resistência, em que BERTON et al. (2017) verificaram associação de regiões no OAR13 com a contagem de glóbulos brancos.



**Figura 3.** Associação considerando o mínimo de 1% da variância aditiva (linha vermelha) e associação sugestiva (linha preta) que considera mínimo de 0,5% da variância aditiva explicada por janelas de 50 SNPs adjacentes distribuídos por cromossomos para característica FAMACHA de ovinos Santa Inês.



Dentre os genes encontrados por meio da associação considerando 1% da variância aditiva (Tabela 5), o gene proteína de ligação GATA3 (GATA3), presente no OAR13, pode atuar na resposta da defesa, reage à presença de um corpo estranho ou à ocorrência de uma lesão, restringindo a extensão de lesão, prevenindo e recuperando a infecção causada pelo corpo estranho (BERTON et al., 2017). Um dos principais nematódeos que acomete rebanhos ovinos e que causa lesão nos são pertencentes à família Trichostrongylidae, no qual o gênero *Haemonchus*, esses nematódeos são hematófagos, (AMARANTE, 2004) ou seja se alimentam de sangue, o que pode causar lesão nos animais acometidos por esse nematódeo.

**Tabela 5.** Identificação de genes com base no percentual mínimo de 1% da variância para FAMACHA no cromossomo 3 de ovinos Santa Inês

Cromossomo	Posição (pb)	Gene
OAR13	11941763 - 12237644	<a href="#">TAF3</a> ; <a href="#">LOC105610810</a> ; <a href="#">TRNAG-UCC</a> ; <a href="#">LOC105610811</a> ; <a href="#">GATA3</a> ; <a href="#">TRNAE-UUC</a>

A patogenia causada por *H. contortus* é essencialmente de uma anemia hemorrágica aguda, devido ao hábito hematófago do verme (AMARANTE, 2004), com isso o gene GATA3 possivelmente, possa atuar como resposta de defesa do organismo. O gene GATA3 regula a diferenciação de células T e qualquer processo que ative ou aumente a frequência, a taxa ou a extensão da diferenciação de células T. O controle da colonização do parasita e da produção de ovos está fortemente ligado aos níveis de anticorpos IgA regulados pela ativação das células T no tecido linfático, e os animais suscetíveis e/ou infectados desenvolvem uma resposta inflamatória Th1 / Th17 no abomaso (WILKIE et al. 2016). As células T tem papel importante no controle de nematódeos atuando na regulação da produção de anticorpos e a maturação de mastócitos (PATEL et al., 2009). Estudos com camundongos têm destacado o papel central dos produtos de células Th2 interleucina (IL) -4 e IL-13 no controle de nematódeos (GRENCIS et al., 2015).

**Tabela 6.** Identificação de genes com base no percentual mínimo de 0,5% da variância para FAMACHA nos cromossomos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, e 13 de ovinos Santa Inês.

Cromossomo	Posição	Gene
------------	---------	------

OAR1	151829423	<a href="#">POUIF1</a> ; CD80; CD86; <a href="#">CASR</a> ; <a href="#">MYLK</a> ; <a href="#">APOD</a> ; <a href="#">OSTN</a> ;
	268902308	<a href="#">CLDN1</a> ; <a href="#">SST</a> ; <a href="#">RTP4</a> ; <a href="#">ADIPOQ</a> ; <a href="#">AHSG</a> ; <a href="#">GHSR</a> ; <a href="#">PDCD10</a> ; <a href="#">MIR16B</a> ; <a href="#">IL12A</a> ; <a href="#">CP</a> ; <a href="#">AGTR1</a> ; <a href="#">SLCO2A1</a> ; <a href="#">TF</a> ; <a href="#">NUDT16</a> ; <a href="#">MX2</a> ; <a href="#">MX1</a> ; <a href="#">PDXK</a> ; <a href="#">TRPM2</a> ; <a href="#">ITGB2</a> ; <a href="#">COL6A1</a>
	105695650	<a href="#">HAND2</a> ; <a href="#">LOC105608588</a> ; <a href="#">SCRG1</a> ; <a href="#">SAP30</a> ; <a href="#">HMGB2</a> ;
	106512643	<a href="#">GALNT7</a> ; <a href="#">GALNTL6</a>
	210295546	<a href="#">MAP2</a> ; UNC80; RPE; <a href="#">KANSL1L</a> ; <a href="#">LOC105611607</a> ; <a href="#">ACADL</a> ;
	211748563	<a href="#">MYL1</a> ; <a href="#">LANCL1</a> ; <a href="#">LOC101102541</a> ; CPS1; <a href="#">LOC101102789</a> ; <a href="#">LOC101107850</a>
OAR2	240426491	<a href="#">MACO1</a> ; <a href="#">LOC101114847</a> ; <a href="#">TMEM50A</a> ; <a href="#">RSRP1</a> ; <a href="#">SYF2</a> ;
	240921688	<a href="#">RUNX3</a>
	241065735	<a href="#">LOC101115766</a> ; <a href="#">CLIC4</a> ; <a href="#">LOC101116025</a> ; <a href="#">SRRM1</a> ; <a href="#">NCMAP</a> ;
	241969339	<a href="#">RCAN3</a> ; <a href="#">NIPAL3</a> ; <a href="#">STPG1</a> ; <a href="#">GRHL3</a> ; <a href="#">IFNLR1</a> ; <a href="#">IL22RA1</a> ; <a href="#">MYOM3</a> ; <a href="#">SRSF10</a> ; <a href="#">PNRC2</a> ; <a href="#">LOC101118928</a> ; <a href="#">CNR2</a> ; <a href="#">FUCA1</a>
OAR3	137556243	<a href="#">LOC101123547</a> ; <a href="#">LOC101101975</a> ; <a href="#">LOC101102226</a> ;
	138135461	<a href="#">LOC101102472</a> ; <a href="#">LOC101102718</a> ; <a href="#">LOC101102972</a> ; <a href="#">LOC101103226</a> ; <a href="#">LOC101103465</a> ; <a href="#">LOC101103713</a> ; <a href="#">C3H12orf54</a> ; <a href="#">LOC101103970</a> ; <a href="#">LOC101104739</a> ; <a href="#">LOC101104481</a> ; <a href="#">LOC101104986</a> ; <a href="#">LOC101105237</a> ; <a href="#">LOC101105490</a> ; <a href="#">LOC101105739</a> ; <a href="#">ZNF641</a> ; <a href="#">LOC101105997</a> ; <a href="#">LOC101106252</a> ; <a href="#">LOC105611712</a>
OAR4	21951630	<a href="#">ETV1</a> ; DGKB
	40679536	<a href="#">LOC101115786</a> ; <a href="#">GNAI1</a>
	12297748	<a href="#">ANK2</a>
	12461185	<a href="#">GABRA4</a> ; <a href="#">GABRB1</a> ; <a href="#">COMMD8</a> ; <a href="#">ATP10D</a> ; <a href="#">CORIN</a> ; <a href="#">NFXL1</a> ;
OAR6	65357201	<a href="#">CNGA1</a> ; <a href="#">NIPAL1</a> ; TXK; TEC; <a href="#">SLAIN2</a> ; <a href="#">SLC10A4</a> ; <a href="#">ZAR1</a> ;
	68565298	<a href="#">FRYL</a> ; <a href="#">OCIAD1</a> ; CIAD2; <a href="#">CWH43</a> ; <a href="#">DCUN1D4</a> ; LRC66; SGCB; <a href="#">SPATA18</a> ; <a href="#">LOC105615576</a> ; <a href="#">USP46</a> ; <a href="#">RASL11B</a> ; <a href="#">SCFD2</a>
OAR7	93036583	<a href="#">LOC105609813</a> ; <a href="#">FLRT2</a>
	94560664	

	79590858	
	-	<a href="#">PCNX1</a>
	79732773	
	36489249	<a href="#">RPL10L</a> ; <a href="#">LOC105612216</a> ; <a href="#">LOC101121352</a> ; <a href="#">MDGA2</a> ;
	-	<a href="#">LOC101119481</a>
	39419032	
	62982219	<a href="#">ARFGEF3</a> ; <a href="#">HEBP2</a> ; <a href="#">NHSL1</a> ; <a href="#">CCDC28A</a> ; <a href="#">CCDC28A</a> ; <a href="#">ECT2L</a> ;
	-	<a href="#">REPS1</a> ; <a href="#">ABRACL</a> ; <a href="#">HECA</a> ; <a href="#">TXLNB</a>
	64268367	
	64366310	<a href="#">LOC105615908</a> ; <a href="#">LOC101123565</a> ; <a href="#">NMBR</a> ; <a href="#">VTA1</a> ; <a href="#">ADGRG6</a> ;
	-	<a href="#">HIVEP2</a> ; <a href="#">LOC105612311</a> ; <a href="#">AIG1</a>
	67633238	
OAR8	67888864	<a href="#">FUCA2</a> ; <a href="#">LOC105615911</a> ; <a href="#">PHACTR2</a> ; <a href="#">LTV1</a> ; <a href="#">ZC2HC1B</a> ;
	-	<a href="#">PLAGL1</a> ; <a href="#">Asf3b5</a> ; <a href="#">STX11</a> ;
	68953183	<a href="#">UTRN</a>
	88153324	<a href="#">RPS6KA2</a> ; <a href="#">RNASET2</a> ; <a href="#">FGFR1OP</a> ; <a href="#">LOC105615959</a> ; <a href="#">CCR6</a> ;
	-	<a href="#">GPR31</a> ; <a href="#">LOC105612542</a> ; <a href="#">TTLL2</a> ; <a href="#">UNC93A</a> ;
	89322233	<a href="#">AFDN</a> ; <a href="#">KIF25</a> ; <a href="#">FRMD1</a> ; <a href="#">DACT2</a> ; <a href="#">SMOC2</a>
	2861933	
	-	<a href="#">OGFRL1</a>
	3066912	
	28171919	
	-	<a href="#">NDUFB9</a> ; <a href="#">LOC105609073</a> ; <a href="#">TATDN1</a> ; <a href="#">RNF139</a> ; <a href="#">TRMT12</a>
	28653165	
OAR9	29916343	
	-	<a href="#">LOC101110068</a> ; <a href="#">LOC101110341</a>
	30983236	
	31182923	<a href="#">LOC105609190</a> ; <a href="#">LOC101104671</a> ; <a href="#">CEBPD</a> ;
	-	<a href="#">SPIDR</a>
	32003239	
	1001671	
	-	<a href="#">PLCB1</a> ; <a href="#">LOC105613810</a> ; <a href="#">TAF3</a>
	1393706	
	12044615	
	-	<a href="#">GATA3</a>
	13987202	
	25609179	
	-	<a href="#">MYO3A</a>
OAR13	25660859	
	25820059	
	-	<a href="#">FZD8</a>
	25975378	
	26319451	
	-	<a href="#">OPTN</a> ; <a href="#">MCM10</a>
	26931706	

Dentre os genes encontrados que estão associados com o FAMACHA, destaca-se o Pituitary-specific positive transcription factor 1 (POU1F1), descrito no OAR1 (Figura 3). Em seres humanos, as mutações POU1F1 causam a deficiência de prolactina, tiotropina e hormônio do crescimento SALEMI et al. (2003) . POU1F1 já foi identificado como QTL para características de produção, tais como produção de leite, peso ao nascer; peso a 90, 270 e 450 dias, peso de desmame, e, pré e pós-desmame, ganhos médios de peso diário (HEIDARI et al., 2012). Possivelmente o gene em questão possa estar envolvido na expressão da característica relacionada ao crescimento em ovinos.

Alguns genes estão associados a mais de uma característica, evidenciando efeito pleiotropico e justificando a correlação existente entre as características. Como exemplo, os genes CD80 e CD86, presentes no OAR1, estão associados tanto para RV quanto para FAMACHA, já para o gene CD28 presente no OAR2 foi verificados associação para RV e OPG.

### Conclusões

Com a associação sugestiva foi possível encontrar um maior numero de genes que estão envolvidos nos processos de expressão das características de resistência a verminose. Foi possível identificar regiões cromossômicas associadas às características de resistência a verminose, OPG e FAMACHA. As regiões identificadas poderão auxiliar no processo de seleção dessas características em programas de melhoramento da raça santa Inês.

Os genes, CXCL1, CXCL8, CXCL10, *TLR1*, *TL6*, *TLR10*, *ADIPOQ*, POU1F1 fazem parte de processos biológicos e funções moleculares importantes relacionadas com a resistência a verminose, podendo ser considerados genes candidatos para resistência a endorapasitas.

### Referências Bibliográficas

AMARANTE, A. F. T.; BRICARELLO, P. A.; ROCHA, R. A. GENNARI, S. M. Resistance of Santa Ines, Suffolk and Ile de France lambs to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. **Veterinary Parasitology**, v.120, p.91-106, 2004.

ANTONELLI, A.; FALLAHI, P.; ROTONDI, M.; [FERRARI, S. M.](#); [ROMAGNANI, P.](#); [GROSSO, M.](#); [FERRANNINI, E.](#); [SERIO, M.](#) Increased serum CXCL10 in Graves' disease or autoimmune thyroiditis is not associated with hyper- or hypothyroidism per se, but is specifically sustained by the autoimmune, inflammatory process. **European Journal of Endocrinology**, v. 154, n. 5, p. 651–658, 2006.

ARAÚJO, J. I. M. **Estudo genético da resistência à verminoses gastrintestinais em ovinos.** Bom Jesus. 2017, 86 f. Dissertação (Pós Graduação em Zootecnia), universidade Federal do Piauí, Bom Jesus, 2017.

ATLIJA, M.; ARRANZ, J. J.; MARTINEZ-VALLADARES, M.; GUTIÉRREZ-GIL, B. Detection and replication of QTL underlying resistance to gastrointestinal nematodes in adult sheep using the ovine 50K SNP array. **Genetics, Selection, Evolution.** v. 48, p. 4. 2016.

BEH, K. J., D. J. HULME, M. J. CALLAGHAN, Z. LEISH, I. LENANE, R. G. WINDON, AND J. F. MADDOX. A genome scan for quantitative trait loci affecting resistance to *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. **Animal Genetics.** v. 33, p. 97–106, 2002.

BENAVIDES, M. V.; SONSTEGARD, T. S.; KEMP, S.; MUGAMBI, J. M.; GIBSON, J. P.; BAKER, R. L.; ... VAN, TASSELL. C. Identification of Novel Loci Associated with Gastrointestinal Parasite Resistance in a Red Maasai x Dorper Backcross Population. **PLoS ONE.** 2015.

BERTON, M. P.; OLIVEIRA SILVA, R. M.; PERIPOLLI, E.; STAFUZZA, N. B.; MARTIN, J. F.; ÁLVAREZ, M. S.; Ferraz, J. B. S. Genomic regions and pathways associated with gastrointestinal parasites resistance in Santa Inês breed adapted to tropical climate. **Journal of Animal Science and Biotechnology,**v.8, p.73. 2017.

BIAGIOTTI, D. **Associação E Seleção Genômica Ampla Em Ovinos Santa Inês Para Características Relacionadas A Resistência À Endoparasitas.** 2016. 79 f. TESE (Pos graduação em ciência animal), Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2016.

CHEN C, Y.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; MUIR, W. M. Effect of different genomic relationship matrices on accuracy and scale. **Journal Animal Science.** v.89, p. 2673-2679. 2011;

CIESLAK, J.; FLISIKOWSKA, T.; SCHNIEKE, A.; KIND, A.; SZYDŁOWSKI, M.; SWITONSKI, M.; FLISIKOWSKI, K. Polymorphisms in the promoter region of the adiponectin (ADIPOQ) gene are presumably associated with transcription level and carcass traits in pigs. **Animal Genetics.** v.44. 2013.

CONTENTO, R. L.; MOLON, B.; BOULARAN, C.; POZZAN, T.; MANES, S.; MARULLO, S.; VIOLA, A. A couple modulating T cell functions. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.** v. 105, p. 10101–10106, 2008.

FORNI, S.; AGUILAR, I. MISZTAL, I. Different genomic relationship matrices for single-step analysis using phenotypic, *pedigree* and genomic information. **Genetics Selection Evolution,** v. 43, n. 1, p. 1–7, 2011.

GORDON, H.; WHITLOCK, H.V. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. **Journal Council Science Industrial Research,** v.12, p.50-52, 1939.

GRENCIS, R. K. Immunity to helminths: resistance, regulation, and susceptibility to gastrointestinal nematodes. **Annual Review of Immunology**. v.33, 2015.

HEIDARI M, AZARI M, HASANI S, KHANAHMADI A, ZEREHDARAN S. Efeito das variantes polimórficas dos genes GH, Pit-1 e  $\beta$ -LG na produção de leite de vacas Holstein. **Russian Journal of Genetics**.v.48, p.417-421, 2012.

INGHAM, A.; REVERTER, A.; WINDON, R.; HUNT, P.; MENZIES, M. Gastrointestinal nematode challenge induces some conserved gene expression changes in the gut mucosa of genetically resistant sheep. **International Journal for Parasitology**. v. 38, p. 431–442, 2008.

JAEGER, L. H.; CARVALHO-COSTA, F. A Status of benzimidazole resistance in intestinal nematode populations of livestock in Brazil: a systematic review. **BMC Veterinary Research**,. v. 13, p. 358-368, 2017.

KAZMI, H.R., CHANDRA, A., NIGAM, J., BAGHEL, K.; Srivastava, M.; MAURYA, S. S.; PARMAR, D. Polymorphism and Expression Profile of holecystokinin Type A Receptor in Relation to Gallstone Disease Susceptibility. **Biochemical Genetics**. v.54, 2016.

LEVEQUE G, FORGETTA V, MORROLL S, SMITH AL, BUMSTEAD N, BARROW P, LOREDO-OSTI JC, MORGAN K, MALO D: Allelic variation in TLR4 is linked to susceptibility to Salmonella enterica serovar Typhimurium infection in chickens. **Infect Immun**, v.71, p. 1116-1124. 2003

LIU, G.; JENNEN, D.G.J.; THOLEN, E.; JUENGST, H.; KLEINWÄCHTER, T.; HÖLKER, M.; TESFAYE, D.; ÜN, G.; SCHREINEMACHERS, H.-J.; MURANI, E.; [PONSUKSILI, S.](#); [KIM, J. J.](#); [SCHELLANDER, K.](#); [WIMMERS, K.](#) A genome scan reveals QTL for growth, fatness, leanness and meat quality in a Duroc\_Pietrain resource population. **Animal Genetics**. v.38. p. 241–252, 2007.

MCRAE, K. M.; MCEWAN, J. C.; DODDS, K. G.; GEMMELL, N. J. Signatures of selection in sheep bred for resistance or susceptibility to gastrointestinal nematodes. **BMC genomics**. v. 15, p. 637- 650. 2014.

MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; STRABEL, T.; AUVRAY, B.; DRUET, T.; LEE,D.H. BLUPF90 and related programs (BGF90). Proc. 7th World Congr. **Genetics Appl. Livest. Producion**, Montpellier, France. Communication No. 28. 2002.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. Nutrient requirements of dairy cattle. 7.ed. Washington, DC: National Academy Press, 381p. 2001.

OLIVEIRA, M.B.; TORRES, T.S.; SARMENTO, J.L..R. Método não-hierárquico agrupamento aplicado à classificação de caprinos da raça Anglonubiana quanto à resistência a verminose. In: X Congresso Nordestino de Produção animal. Teresina-PI. **Anais...** Teresina: UFPI, 2015.

PATEL, N.; KREIDER, T.; URBAN, JF.; GAUSE, W.C. Caracterização de mecanismos efetores na interface hospedeiro: parasita durante a resposta imune a parasitas de nemátodo intestinal habitação de tecido. **Int J Parasitol.**;v.39, p.13-21, 2009.

PÉRTILE, S. F. N. **Seleção e análise de associação genômica em dados simulados e da qualidade da carne de ovinos da raça Santa Inês**. Piracicaba. 2105. 92 f. TESE (Pós Graduação Ciência Animal e Pastagens) Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2015.

SALEMI, S.; BESSON, A.; EBLÉ, A.; GALLATI, S.; PFÄFFLE, R. W.; MULLIS, P. E. New N-terminal located mutation (Q4ter) within the POU1F1-gene (PIT-1) causes recessive combined pituitary hormone deficiency and variable phenotype. **Growth Hormone & IGF Research**. v.13, p.264-268, 2003.

SALLÉ, G.; JACQUIET, P.; GRUNER, L.; CORTET, J.; SAUVÉ, C.;PRÉVOT, F.; GRISEZ, C.; BERGEAUD, J. P.; SCHIBLER, L.; TIRCAZES, A.; FRANÇOIS, D.; PERY, C.; BOUVIER, F.; THOULY, J. C.; BRUNEL, J. C.; LEGARRA, A.; ELSEN, J. M.; BOUIX, J.; RUPP, R.; MORENO, C. R. A genome scan for QTL affecting resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. **Journal of Animal Science**. v. 90, p. 4690–4705, 2012.

SHERIDAN C.; SADARIA M.; BHAT-NAKSHATRI, P.; GOULET. R.; EDENBERG, H. J.; MCCARTHY, B. P. [CHANG, C. H.](#); [SROUR, E. F.](#); [NAKSHATRI, H.](#) Negative regulation of MHC class II gene expression by CXCR4. **Experimental Hematology**. v. 34, p. 1085 – 1092, 2006.

SHINKAI H, TANAKA M, MOROZUMI T, EGUCHI-OGAWA T, OKUMURA N, MUNETA Y, AWATA T, UENISHI H: Biased distribution of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in porcine Toll-like receptor 1 (TLR1), TLR2, TLR4, TLR5, and TLR6 genes. **Immunogenetics**. v.58(4), p.324-330, 2006.

TAKEDA K, KAISHO T, AKIRA S: Toll-like receptors. **Annual Review of Immunology**. v. 21, p.335-376, 2003.

TAKAHASHI, M.; ARITA, Y.; YAMAGATA, K.; MATSUKAWA, Y.; OKUTOMI, K.; HORIE, M.; SHIMOMURA, I.;HOTTA, K.; KURIYAMA, H.; KIHARA, S.. [NAKAMURA, T.](#); [YAMASHITA, S.](#); [FUNAHASHI, T.](#); [MATSUZAWA, Y.](#) Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. **International Journal of Obesity**. v. 24, p. 861–868, 2000.

VANRADEN, P.M. Efficient methods to compute genomic predictions. **Journal of Dairy Science**, v. 91, p. 4414-23, 2008.

VAN WYK JA, BATH GF. The FAMACHA system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for treatment. **Veterinary Research**. v. 33, p.509-529. 2002;

VASILEVKO, V.; GHOCHIKYAN, A.; HOLTERMAN, M. J.; AGADJANYAN, M. G. T-cell proliferation after activation with suboptimal doses of PHA. **DNA Cell Biol**. v.21, 2002.

VIOLA, A.; LUSTER, A. D. Chemokines and Their Receptors: Drug Targets in Immunity and Inflammation. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v, 48, p.171–197, 2008.

VITEZICA, Z. G.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I. LEGARRA, A. Bias in genomic predictions of populations under selection. **Genetics Research**, v.93, p. 357-366, 2011.

WANG, S. J.; LIU, W. J.; SARGENT, C. A.; ZHAO, S. H.; LIU, H. B.; LIU, X. D.; WANG, C.; HUA, G. H.; YANG, L. G.; AFFARA, N. A.; ZHANG, S. J. Effects of the polymorphisms of Mx1, BAT2 and CXCL12 genes on immunological traits in pigs. **Molecular Biology Reports**, v. 39, p. 2417-2427, 2012.

WILKIE, H.; NICOL, L.; GOSSNER, A.; HOPKINS, J. Mucosal Expression of T Cell Gene Variants Is Associated with Differential Resistance to *Teladorsagia circumcincta*. Aroian RV, **PLoS One**, v.11, 2016.

ZHANG, Z., LIU, J., DING, X., BIJMA, P., DE KONING, D. J.; ZHANG, Q. Best linear unbiased prediction of genomic breeding values using a trait-specific marker-derived relationship matrix. **PLoS One**. v. 5, 2010.

ZHANG, L.; YANG, M.; LI, C.; XU, Y.; SUN, J.; LEI, C.; LAN, X.; ZHANG, C.; CHEN, H. Identification and genetic effect of a variable duplication in the promoter region of the cattle ADIPOQ gene. **Animal Genetics**., v.45, p.171–179, 2014.

ZLOTNIK A, YOSHIE O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. **Immunity**, v.12, p.121–127. 2000.



## 6. Considerações Finais

O uso de informações genômicas além de trazer uma melhor acurácia na predição dos valores genéticos, vem substituindo informações de *pedigree*, porém deve-se ter a preocupação com a coleta dessas informações pois são bases para o melhoramento genético.

As características de resistência à endoparasitas em ovinos possuem associações genômicas em regiões cromossômicas específicas. No entanto maiores estudos ainda precisam ser realizados, uma vez que o número de animais genotipados foi pequeno.