

TATIANA SARAIVA TORRES

**MÉTODOS TRADICIONAIS E GENÔMICOS APLICADOS AO
MELHORAMENTO GENÉTICO DE OVINOS PARA RESISTÊNCIA A
VERMINOSE**

**TERESINA, PI
2019**

TATIANA SARAIVA TORRES

MÉTODOS TRADICIONAIS E GENÔMICOS APLICADOS AO
MELHORAMENTO GENÉTICO DE OVINOS PARA RESISTÊNCIA A
VERMINOSE

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciência Animal da
Universidade Federal do Piauí como
parte dos requisitos para obtenção do
título de Doutora

Área de concentração: Produção Animal

Orientador: Prof. Dr. José Lindenberg Rocha Sarmiento

TERESINA, PI
2019

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

T693m Torres, Tatiana Saraiva
Métodos tradicionais e genômicos aplicados ao melhoramento genético de ovinos para resistência a verminose. / Tatiana Saraiva Torres – 2019. 133 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Teresina, 2019.
Orientação: Prof. Dr. José Lindenberg Rocha Sarmento

1. Ovinocultura 2. Avaliação genética 3. GWAS 4. *Haemonchus*
5. ssGBLUP I.Título

CDD 636.3

**MÉTODOS TRADICIONAIS E GENÔMICOS APLICADOS AO
MELHORAMENTO GENÉTICO DE OVINOS PARA RESISTÊNCIA A
VERMINOSE**

TATIANA SARAIVA TORRES

Tese aprovada em: 15/03/2019

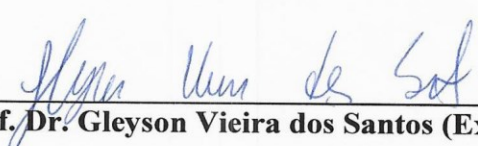
Banca Examinadora:




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



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



Prof. Dr. Gleyson Vieira dos Santos (Externo) / UEMA



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



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



Prof. Dr. Márcio da Silva Costa (Interno) / CPCE/UFPI

“Todos temos momentos brilhantes e a maioria deles são graças ao estímulo de outra pessoa.”

George Adams

Aos meus maravilhosos e queridos pais, irmãos
e esposo, que me acompanharam nessa caminhada.

DEDICO

AGRADECIMENTOS

A *Deus*, que tem me dado fé e proteção a cada momento da minha vida;

As instituições de pesquisa e órgãos financiadores (*UFPI, CAPES, INCT-CA e FAPEMA*) que possibilitaram a aquisição dos dados moleculares e materiais para a concretização da proposta sugerida neste trabalho;

A todos os criadores de ovinos que viabilizaram as pesquisas em suas propriedades;

Ao meu orientador Prof. Dr. *Lindenberg Sarmiento* ao qual tenho imensa admiração. Obrigada pelo apoio que me levou a execução desse trabalho.

Aos Professores Dr. *Fábio Britto*, Dr. *Natanael*, Dr. *Luiz*, Dr. *Márcio* e Dr. *Gleyson* pela participação na Banca examinadora, pela ajuda e sugestões para o enriquecimento do trabalho;

Aos Professores (as) do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da UFPI pela contribuição ao meu aprendizado, pelos ensinamentos e experiências transmitidas;

Ao Grupo de estudos em genética e melhoramento animal (GEMA), pelos momentos de aprendizado e descontração. Em especial aos amigos *Luciano Sena*, *Max Brandão*, *Laylson Borges*, *Bruna Lima* e *Leandra Polliny*, pela amizade e companheirismo nessa caminhada que seguimos juntos, além de me propiciar ótimas conversas, levarei vocês no coração durante toda minha vida;

Ao Prof. e amigo Dr. *Sousa Júnior*, meu muito obrigada, por estar sempre disposto a ajudar. Aprendi muito ao seu lado;

Aos meus maravilhosos pais, *Zineide* e *Milton* as pessoas mais importantes da minha vida, pelo exemplo, amor, compreensão e por estarem sempre ao meu lado;

Ao meu esposo *Jefferson* pelo amor, paciência e estímulo ao longo desses anos;

Aos meus irmãos *Patrícia*, *Zilmar Wanderson* e *Thais* pelo o amor e compreensão durante mais uma etapa de vida conquistada;

A minha prima e companheira de todos os dias, *Eva Maria*, por tornar meus dias mais leves;

Enfim, a todas as pessoas que direta ou indiretamente colaboraram para a realização desta tese.

MUITO OBRIGADA!!!

Sumário

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	ix
LISTA DE FIGURAS.....	x
LISTA DE TABELAS.....	xi
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1. Ovinocultura no Brasil	16
2.2. Resistência genética de ovinos a nematoides gastrintestinais	17
2.3. Relação entre tamanho corporal e resistência a parasitas em ovinos	19
2.4. Lógica <i>Fuzzy</i> para determinação da resistência a nematoides gastrintestinais	21
2.5. Uso da genética molecular no melhoramento animal	23
2.6. Aplicação da associação genômica ampla em pequenos ruminantes	26
2.7. Principais metodologias utilizadas para seleção genômica.....	28
3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
4 CAPITULO I.....	41
Avaliação genética de ovinos para resistência a nematoides gastrintestinais e tamanho corporal com inclusão de informação genômica.....	41
INTRODUÇÃO	44
MATERIAL E MÉTODOS.....	46
População amostrada.....	46
Dados fenotípicos.....	47
Dados genômicos	48
Edição e controle de qualidade dos dados fenotípicos e genômicos	49
Análises estatísticas.....	50
RESULTADOS E DISCUSSÃO	54
CONCLUSÕES	67
AGRADECIMENTO	67
REFERÊNCIAS.....	68
5 CAPITULO II	75
Associação genômica ampla para resistência a nematoides gastrintestinais e tamanho corporal em ovinos Santa Inês.....	75
Introdução	78

Material e Métodos	80
População amostrada.....	80
Dados fenotípicos.....	81
Dados genômicos	83
Edição e controle de qualidade dos dados fenotípicos e genômicos	83
Estimação de desequilíbrio de ligação.....	84
Análises genético-quantitativas	85
Análises de associação genômica ampla	86
Resultados e Discussão	89
Estatísticas descritivas e parâmetros genéticos.....	89
Regiões genômicas associadas e QTLs	92
Resistência a nematoides gastrintestinais	93
Profundidade torácica.....	100
Altura da garupa.....	104
Análise de enriquecimento	107
Conclusão.....	109
Referências.....	110
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	133

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AG	Altura da garupa
BLUP	<i>Best linear unbiased prediction</i> (Melhor predição linear não viesada)
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ECC	Escore da condição corporal
FAMACHA	Método Faffa Malan Chart para detecção de anemia clínica
GEBVs	<i>Genomic breeding values</i> (Valores genéticos genômicos preditos)
GWAS	<i>Genome wide association studies</i> (Estudos de associação genômica ampla)
GWS	<i>Genome wide selection</i> (Seleção genômica ampla)
NCBI	<i>National center for biotechnology information</i> (Centro nacional de informações sobre biotecnologia)
OAR	<i>Ovis aries</i>
OPG	Ovos por grama de fezes
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PT	Profundidade torácica
QTL	<i>Quantitative trait loci</i> (Loci de características quantitativas)
RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphism</i> (Polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição)
RV	Resistência a nematoides gastrintestinais
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> (Polimorfismo de base única)
ssGBLUP	<i>Single-step genomic best linear unbiased prediction</i> (Melhor preditor linear não viesado genômico em passo único)

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1.	Representação do sistema de inferência <i>Fuzzy</i>	22
CAPITULO I		
Figura 1.	Dispersão dos valores genéticos preditos e correlação de ordem (r) obtidos pelos métodos BLUP (eixo x) e ssGBLUP (eixo y) para resistência a nematoides gastrintestinais (RV), Profundidade torácica (PT) e Altura da garupa (AG).....	65
CAPITULO II		
Figura 1.	Manhattan plot para a proporção de variância genética explicada por janelas de 10 SNPs adjacentes para resistência a nematoides gastrintestinais (RV) em ovinos Santa Inês.....	94
Figura 2.	Manhattan plot para a proporção de variância genética explicada por janelas de 10 SNPs adjacentes para profundidade torácica (PT) em ovinos Santa Inês.....	100
Figura 3.	Manhattan plot para a proporção de variância genética explicada por janelas de 10 SNPs adjacentes para altura da garupa (AG) em ovinos Santa Inês.....	104

LISTA DE TABELAS

		Página
CAPITULO I		
Tabela 1.	Estatística descritiva para dados de resistência a nematoides gastrintestinais (RV), Profundidade Torácica (PT) e Altura da Garupa (AG) em ovinos Santa Inês.....	54
Tabela 2.	Estimativas de componentes de variância e herdabilidade para resistência a nematoides gastrintestinais e tamanho corporal em ovinos da raça Santa Inês com uso de diferentes matrizes de parentesco.....	55
Tabela 3.	Correlações genéticas entre resistência a nematoides gastrintestinais e características de tamanho corporal em ovinos da raça Santa Inês com uso de diferentes matrizes de parentesco.....	59
Tabela 4.	Estimativas de acurácia média para valores genéticos de ovinos Santa Inês para resistência a nematoides gastrintestinais e tamanho corporal com uso de diferentes matrizes de parentesco em modelos uni e multicaracterísticas.....	64
CAPITULO II		
Tabela 1.	Estatística descritiva para dados de resistência a nematoides gastrintestinais (RV), Profundidade Torácica (PT) e Altura da Garupa (AG) em ovinos Santa Inês.....	90
Tabela 2.	Estimativas de componentes de variância e herdabilidade para resistência a nematoides gastrintestinais e tamanho corporal em ovinos da raça Santa Inês.....	91
Tabela 3.	Análises descritivas de desequilíbrio de ligação (LD, r^2) entre pares de SNPs por autossomo da espécie <i>Ovis aries</i> (OAR).....	91
Tabela 4.	Resultados de associação genômica para resistência a nematoides gastrintestinais (RV) em ovinos Santa Inês.....	124
Tabela 5.	Resultados de associação genômica para profundidade torácica (PT) em ovinos Santa Inês.....	126
Tabela 6.	Resultados de associação genômica para altura da garupa (AG) em ovinos Santa Inês.....	128
Tabela 7.	Análise de anotação de termos de ontologia gênica (GO) enriquecida ($P < 0,01$) a partir do conjunto de genes identificados previamente e FDR (%).....	130
Tabela 8.	Principais vias KEGG significativamente enriquecidas ($P < 0,05$) a partir do conjunto de genes previamente identificado e FDR (%).....	131

TORRES, T.S. **Métodos tradicionais e genômicos aplicados ao melhoramento genético de ovinos para resistência a verminose**. 2019. 133f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) – Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2019.

RESUMO

A identificação de marcadores genéticos associados à resistência a infecções causadas por nematoides gastrintestinais, assim como o entendimento sobre a relação genética entre tamanho corporal e resistência a parasitas podem auxiliar no processo de seleção de animais mais resistentes. Objetivou-se com este estudo realizar a avaliação genética de ovinos da raça Santa Inês para resistência a nematoides gastrintestinais e características de tamanho corporal, com uso das matrizes de parentesco tradicional (A) e com inclusão de dados genômicos (matriz H), assim como identificar regiões genômicas associadas a essas características. Foram utilizadas 500, 980 e 980 observações de resistência a nematoides gastrintestinais (RV), profundidade torácica (PT) e altura da garupa (AG), respectivamente. Havia 1.637 indivíduos na matriz de numeradores de parentesco, dos quais 389 foram genotipados com o painel OvineSNP50 BeadChip (Illumina Inc.). No Capítulo 1, foram estimados parâmetros genéticos e acurácia de valores genéticos para as características em estudo, com uso das matrizes de parentesco A e H, em análises uni e multicaracterísticas. As estimativas de herdabilidade obtidas com a inclusão de informação genômica foram superiores em todos os cenários e apresentaram magnitude moderada para todas as características. As estimativas de correlação genética variaram de $-0,65 \pm 0,31$ a $0,59 \pm 0,19$. As estimativas de acurácia foram maiores em todos os cenários em que foi utilizada informação genômica. A seleção genômica será mais vantajosa em relação à seleção tradicional e promoverá maior ganho genético para resistência a nematoides gastrintestinais e tamanho corporal em ovinos da raça Santa Inês. No Capítulo 2, foi utilizada a metodologia de associação genômica ampla em passo único (ssGWAS) para identificar regiões genômicas associadas às características em estudo, considerando a proporção de variância genética aditiva explicada por janelas de 10 SNPs adjacentes. Um total de 36, 30 e 35 janelas que explicaram pelo menos 0,5% da variância aditiva foram identificadas para RV, PT e AG, respectivamente. Várias regiões e genes candidatos relacionados ao funcionamento do sistema imune, assim como ao desenvolvimento corporal e metabolismo ósseo foram encontrados. Além disso, foram identificados vários genes não caracterizados. Os genes identificados poderão ser úteis para auxiliar no processo de seleção de indivíduos com maior resistência a verminose e melhor desenvolvimento corporal. Estas características necessitam de mais estudos para melhor compreensão dos genes que estão ligados a sua expressão.

Palavras-chave: avaliação genética; GWAS; *Haemonchus*; ovinocultura; ssGBLUP

TORRES, T.S. **Traditional and genomic methods applied to genetic improvement of sheep for resistance to worm infection**. 2019. 133f. Thesis (Doctorate in Animal Science) – Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2019.

ABSTRACT

The identification of genetic markers associated with resistance to gastrointestinal nematode infections, as well as the understanding on the genetic relationship between body size and resistance to parasites may help in the process of selection of animals more resistant to endoparasites. The objective of this research was to perform the genetic evaluation of Santa Inês sheep for resistance to gastrointestinal nematode infection and body size traits using the numerator relationship matrix (A) and the matrix H, which combines pedigree and genomic information, as well as to identify genomic regions associated with the traits in study. A total of 500, 980 and 980 records of resistance to gastrointestinal nematode infection (RGNI), thoracic depth (TD), and rump height (RH), respectively, were used. There were 1,637 animals in the numerator relationship matrix, of which 389 were genotyped with the OvineSNP50 BeadChip panel (Illumina Inc.). In Chapter 1, the genetic parameters and breeding value accuracy were estimated using both the relationship matrices A and H, in single- and multi-trait analyses. In all the scenarios including genomic information, the heritability estimates increased and had moderate magnitude for all the traits in study. The estimates of genetic correlation ranged from -0.65 ± 0.31 to 0.59 ± 0.19 . The estimates of accuracy were higher for all the traits when the genomic information was included in the model. Thus, genomic selection will be more beneficial than the traditional one and will promote more genetic gain for resistance to gastrointestinal nematode infection and body size in Santa Inês sheep. In Chapter 2, the single-step genome-wide association (ssGWAS) methodology was used to identify genomic regions associated with the evaluated traits, considering the proportion of additive genetic variance explained by windows of 10 adjacent SNPs. A total of 36, 30 and 35 windows that explained at least 0.5% of the additive variance were identified for RGNI, TD and RH, respectively. Several regions and candidate genes associated with the activity of the immune system, as well as to the body development and bone metabolism were found. In addition, several uncharacterized genes were found. The identified genes may be useful to help in the selection of animals more resistant to gastrointestinal nematode infection and with better body development. More studies are necessary for the better understanding of the genes involved in the expression of the evaluated traits.

Keywords: genetic evaluation; GWAS; *Haemonchus*; sheep farming; ssGBLUP

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o efetivo de ovinos é de aproximadamente 17,98 milhões de cabeças (IBGE, 2018) e a ovinocultura vem ganhando destaque por suas importantes contribuições para a economia e desenvolvimento do país. Nesse contexto, tem se destacado a raça ovina Santa Inês, que é um recurso genético originário do Nordeste, constituído de animais adaptados às condições edafoclimáticas da região, que apresentam ótima classificação funcional em características de qualidade da pele, ganho em peso e qualidade de carcaça (SOUSA; LOBO; MORAIS, 2003).

Apesar do grande potencial da ovinocultura para o fornecimento de proteína, esta atividade tem enfrentado desafios como as infecções parasitárias gastrintestinais, que ocasionam baixos desempenhos produtivos e reprodutivos e, muitas vezes, a morte de animais (CHARLIER et al., 2014). O controle de endoparasitas em todo o mundo baseia-se principalmente no uso de drogas anti-helmínticas. Todavia, o uso excessivo de medicamentos pode resultar na resistência dos endoparasitas aos princípios ativos, além de deixar resíduos na carne e no meio ambiente (ZVINOROVA et al., 2016).

Atualmente, é crescente a busca por métodos alternativos para controle de parasitas gastrintestinais em ruminantes, principalmente em relação à espécie *Haemonchus contortus*, que representa uma das categorias de nematoides gastrintestinais (NGI) de maior importância econômica na criação de pequenos ruminantes em todo o mundo (DLAMINI et al., 2019). Neste sentido, uma eficiente estratégia é a seleção de animais geneticamente resistentes à infecção por NGI, pois a resistência a NGI é herdável (AMARANTE, 2004; GETACHEW; DORCHIES; JACQUIET, 2007). Em vários países, a seleção genética para resistência a NGI tem sido realizada com base na contagem de ovos por gramas de fezes, escore FAMACHA e escore da condição corporal (RILEY; VAN WYK, 2009; AGUERRE et al., 2018).

No entanto, quando as características indicadoras de resistência a NGI são utilizadas individualmente em estratégias de seleção, há variações na eficiência, dependendo de fatores como quantidade de observações, raça dos animais avaliados, condições climáticas, espécie de nematoide, anti-helmínticos utilizados, presença de animais com sinais clínicos visíveis e estado nutricional dos animais (VAN WYK; BATH, 2002; CORNELIUS; JACOBSON; BESIÉ, 2014; MARQUES et al., 2018).

Portanto, a resistência a NGI em ovinos apresenta difícil mensuração, por não existir uma característica única que a defina com precisão para todas as raças e condições de criação. Assim, o estudo da resistência a NGI tem sido realizado com uso

de diferentes características em conjunto (ARAÚJO, 2017; SANTOS, 2018). Neste sentido, outra opção seria o uso de métodos de inteligência computacional, como a lógica *fuzzy*, que permite a combinação de diferentes características de forma eficiente e, assim, poderia auxiliar na identificação de ovinos com maior resistência a NGI.

Aliado ao estudo sobre a resistência a NGI, o entendimento sobre a relação entre resistência a NGI e tamanho corporal pode ser interessante para auxiliar na seleção de animais mais resistentes a NGI com base no tamanho corporal, que é uma característica que indica produção de carne e é mais fácil de ser mensurada. Ainda não há um consenso a respeito do tamanho corporal que proporciona maior resistência a NGI e nem sobre a relação genética entre esta e tamanho corporal, em ovinos (COLTMAN et al., 2001; STEAR et al., 2003; IDRIS et al., 2011).

Além da mensuração eficiente de fenótipos, a avaliação genética de diferentes espécies pecuárias tem sido beneficiada com o uso de informações genômicas (SIMIANER, 2016). Vários estudos com uso de informação genômica têm investigado a variação observada em características indicadoras de resistência a verminose e a presença de marcadores genéticos que possam ser utilizados para seleção (KEMPER et al., 2011; RIGGIO et al., 2013; MCRAE et al., 2014). As informações genômicas também têm sido utilizadas para a detecção e identificação de regiões ou genes candidatos a seleção para resistência a NGI e tamanho corporal em ovinos (BENAVIDES et al., 2015; BERTON et al., 2017; KOMINAKIS et al., 2017).

Portanto, neste trabalho objetivou-se avaliar o efeito da inclusão de informação genômica na avaliação genética de ovinos da raça Santa Inês para resistência a nematoides gastrintestinais e tamanho corporal, assim como identificar regiões genômicas e mecanismos fisiológicos relacionados a essas características, por meio de estudos de associação genômica ampla e ontologia gênica.

Esta tese é apresentada conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal do Piauí, dividida em revisão de literatura e dois capítulos. A revisão de literatura engloba os temas abordados no estudo, servindo como referencial teórico. O Capítulo I trata do estudo do mérito genético de ovinos Santa Inês para resistência a nematoides gastrintestinais e tamanho corporal com uso de um método tradicional de avaliação genética e um método com uso de informações genômicas. O Capítulo II consiste no estudo de associação genômica ampla para resistência a nematoides gastrintestinais e tamanho corporal em ovinos da raça Santa Inês. A tese é finalizada com as Considerações Finais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Ovinocultura no Brasil

A criação de pequenos ruminantes para a produção de carne é uma das principais atividades da pecuária no Brasil, com destaque para a região Nordeste, que detém 64,2% do contingente total do efetivo do rebanho ovino do país (IBGE, 2018). A ovinocultura é uma atividade pecuária em expansão e tem sido estimulada pela valorização em decorrência do aumento de sua demanda para o fornecimento de proteína animal (SANTOS et al., 2016). Neste sentido, os consumidores esperam produtos com melhor qualidade e, assim, exigem dos produtores a adequação do sistema de produção para atender a essas exigências.

No Brasil, os ovinos geralmente são criados em sistemas extensivo, semi-intensivo e intensivo. O sistema extensivo consiste na criação dos animais em pastejo de áreas sem demarcação e sem a necessidade de grandes instalações, em contrapartida conta com baixa produtividade e ocupa grande extensão de terras, além do produtor não ter controle sobre os animais (DANTAS, 2006). No sistema semi-intensivo, os animais têm acesso a pastagem apenas para se alimentarem, de modo que recebem suplementação em cochos no período de escassez. Neste sistema o produtor tem controle sobre os animais, inclusive sobre o manejo sanitário do rebanho. O sistema intensivo consiste no confinamento total dos animais em tempo integral, de modo que os produtores têm total controle dos animais e, assim, conseguem animais precoces para o abate, com melhor acabamento de carcaça e é possível maior controle sanitário do rebanho (PEDREIRA et al., 2002).

Devido à existência de condições climáticas distintas entre diferentes regiões do Brasil, a busca por animais melhor adaptados a cada região deve ser um fator importante na tomada de decisão sobre qual raça utilizar, dependendo da finalidade da criação. Assim, uma boa opção para a produção de carne ovina é a criação de animais de raças adaptadas às condições de clima tropical, como os ovinos da raça Santa Inês, que é originária do Nordeste brasileiro, desenvolvida por meio de cruzamentos intercorrentes entre as raças Bergamácia, Morada Nova, Somalis e outros ovinos Sem Padrão Racial Definido (ARCO, 2018). O ovino Santa Inês é deslanado, de grande porte, peito largo, pernas compridas, orelhas longas, ausência de cornos e apresenta pelagens variadas, sendo considerado um animal rústico e precoce. Por conta desses fatores, a raça Santa Inês é a principal raça materna em cruzamentos especializados para

produção de carne (SOUSA; LOBO; MORAIS, 2003). Os ovinos da raça Santa Inês também são caracterizados pela manutenção ou perda mínima de produção durante estresse calórico, alta eficiência produtiva, baixas taxas de mortalidade, longevidade e resistência a doenças (MCMANUS et al., 2011).

2.2. Resistência genética de ovinos a nematoides gastrintestinais

Um dos maiores problemas sanitários enfrentados pela ovinocultura em todo o mundo é a incidência de nematoides gastrintestinais nos rebanhos, devido a contaminações que ocorrem principalmente em sistemas de criação em que os animais têm acesso a pastagem (ABEBE et al., 2010). Isto ameaça a rentabilidade da cadeia produtiva devido aos prejuízos causados pela perda de peso, mortalidade elevada e baixas taxas de natalidade, desmame e reprodução (FERNANDES et al., 2017). A prevalência de parasitas gastrintestinais e a severidade da infecção depende de fatores como diversidade ecológica, condições climáticas, modo de uso de medicamentos, idade, categoria, saúde e estado nutricional dos animais (CHARLIER et al., 2014).

Os endoparasitas gastrintestinais que infectam os ovinos são pertencentes às classes Nematoda, Cestoda e Trematoda. A classe Nematoda é o grupo que possui maior quantidade de espécies e o que mais acomete os pequenos ruminantes. Dentro desse agrupamento, os gêneros que parasitam os ovinos no Nordeste Brasileiro são *Strongyloides*, *Trichostrongylus*, *Cooperia*, *Oesophagostomum*, *Trichuris*, *Bunostomum*, *Skrjabinemae* e *Haemonchus* (COSTA; SIMÕES; RIET-CORREA, 2011). Os parasitas da espécie *Haemonchus contortus* apresentam maior prevalência e patogenicidade em ovinos, por alimentarem-se de sangue. Esta espécie de nematoides está presente em regiões temperadas, tropicais e subtropicais, nas quais as condições quentes e úmidas favorecem o seu desenvolvimento (BESIER et al., 2016).

Os sinais clínicos dos animais acometidos pelo *H. contortus* são: anemia, pois os endoparasitas na fase adulta ingerem sangue da mucosa do abomaso, causando hemorragia aguda; emagrecimento; presença de edema submandibular; prostração; e até mesmo a morte de animais, em casos mais severos (BESIER et al., 2016). O diagnóstico clínico-laboratorial é realizado principalmente por meio da contagem de ovos por grama de fezes (OPG), detecção da anemia por exames laboratoriais (hematócrito), visualização da mucosa conjuntiva pelo método FAMACHA associado ao escore da condição corporal (VAN WYK; BATH, 2002; BESIER et al., 2016).

Em relação ao controle de endoparasitas gastrintestinais, geralmente são obedecidos dois segmentos: o hospedeiro e o ambiente. No hospedeiro, deverá ser verificada a resistência e a redução da carga parasitária, enquanto que, no ambiente, a contaminação de pastagens por larvas infectantes deverá ser verificada (TORRES-ACOSTA; HOSTE, 2008). A resistência do hospedeiro a NGI pode ser definida como a capacidade natural do animal impedir o desenvolvimento do parasita, de modo a conseguir diminuir o estabelecimento das larvas, retardar o crescimento dos parasitas ou eliminar aqueles já existentes (TORRES-ACOSTA; HOSTE, 2008). A habilidade dos animais em expressarem ou adquirirem imunidade contra os nematoides é controlada geneticamente (BURKE; MILLER, 2008). Assim, a seleção para animais geneticamente resistentes a verminose resulta em benefícios como menor número de vermes nos animais do rebanho e menor contaminação das pastagens (HOSTE, 2005).

As estimativas de herdabilidade para características indicadoras de resistência a verminose como contagem de ovos por gramas de fezes (OPG), escore FAMACHA e escore de condição corporal variam de baixa a alta magnitude (BISSET et al., 2001; ZVINOROVA et al., 2016; FREITAS et al., 2019). Alguns estudos relatam valores de herdabilidade que variam de 0,00 a aproximadamente 0,70 para contagem de ovos por gramas de fezes (BISHOP et al., 2004; POLLOT et al., 2004; VANIMISSETTI et al., 2004). Na raça Santa Inês, há relatos de estimativas de herdabilidade para OPG que variam de 0,01 a 0,52 (LÔBO et al., 2009). Berton et al. (2017) relataram herdabilidade de $0,11 \pm 0,03$ para \log_{10} OPG e $0,35 \pm 0,11$ para escore FAMACHA, ambas com uso de informação genômica, em ovinos Santa Inês. Para escore da condição corporal em ovinos desta raça, Amorim et al. (2018) encontraram herdabilidade de $0,04 \pm 0,03$. Snyman e Fisher (2019) relataram herdabilidades de $0,11 \pm 0,03$ a $0,29 \pm 0,05$, para escore de condição corporal, $0,03 \pm 0,01$ a $0,29 \pm 0,05$ para escore FAMACHA, e $0,09 \pm 0,01$ a $0,27 \pm 0,08$ para OPG em escala de logaritmo, usando diferentes modelos em estudo com ovinos Dohne Merino.

A amplitude de valores obtidos para as estimativas de parâmetros genéticos para as características indicadoras de resistência a verminose mencionadas acima é devida a diversos fatores que diferem entre cada estudo, como condições ambientais, metodologias estatísticas, espécie de nematoide em estudo, genótipo e categoria dos animais, e quantidade de informações disponíveis. Um bom exemplo para ilustrar o nível de variação que pode ocorrer entre estudos sobre resistência a NGI é a contagem de OPG, que é altamente variável (0 a >1000) e assimétrica, de modo que exige sua

transformação antes da realização de análises estatísticas (CLOETE et al., 2007). Uma das transformações mais utilizadas para OPG é a logarítmica, que é apresentada com vários valores diferentes em diferentes trabalhos (BISHOP et al., 2004; LÔBO et al., 2009; MPETILE et al., 2015; KEANE et al., 2018).

Os mecanismos responsáveis pela manifestação da resistência ainda não foram completamente esclarecidos, porém o desenvolvimento da resistência contra os nematoides gastrintestinais tem sido associado com a resposta mediada por linfócitos *Th2 CD4* (pelo aumento do número de mastócitos na mucosa), eosinofilia, produção de anticorpos específicos, presença de substâncias inibidoras no muco e ao aumento na produção deste, além da produção das imunoglobulinas IgE e IgA (AMARANTE; AMARANTE, 2003; BAMBOU et al., 2013; BENAVIDES; SONSTEGARD; VAN TASSEL, 2016).

Vários pesquisadores de diferentes países têm se empenhado na busca de estratégias com base em ferramentas de genética molecular para buscar perfis que se enquadrem na resistência a endoparasitas, por meio de identificação de genes, regiões genômicas e mecanismos fisiológicos relacionados com a resistência a nematoides gastrintestinais (PERIASAMY et al., 2014; BENAVIDES et al., 2015; BIAGIOTTI, 2016; BERTON et al., 2017; SANTOS, 2018). Em estudos utilizando a raça Santa Inês, Berton et al. (2017) verificaram vários genes em regiões que estão relacionados à resposta imune na defesa do organismo. Em outro estudo sobre esta raça, Santos (2018), verificou a participação dos genes *CXCL1*, *CXCL8*, *CXCL10*, *TLR1*, *TL6*, *TLR10*, *ADIPOQ* e *POUIF1*, em processos biológicos e funções moleculares importantes relacionadas com a resistência a nematoides gastrintestinais, como prováveis genes candidatos a resistência a endoparasitas em ovinos.

2.3. Relação entre tamanho corporal e resistência a parasitas em ovinos

Nos sistemas de produção pecuária, a realização do controle zootécnico é indispensável para que a atividade se torne rentável. Neste sentido, uma das medidas necessárias é o acompanhamento do desenvolvimento ponderal dos animais. Isto apresenta grande importância para o monitoramento do crescimento de cada indivíduo e da produtividade do rebanho, de modo que possibilita melhorias nos manejos nutricional, reprodutivo e sanitário (CARNEIRO et al., 2007).

O desempenho ponderal dos animais é avaliado com base no tamanho corporal, que engloba medidas como altura da garupa e cernelha, comprimento corporal,

perímetro torácico, peso e profundidade torácica, que estão diretamente relacionadas com o crescimento do animal e produção de carne. Estas características apresentam estimativa de herdabilidade variando de moderada a alta magnitude, indicando que o processo de seleção para as mesmas pode ser eficiente (REGO NETO, 2017).

As características de tamanho corporal são bastante estudadas em espécies destinadas à produção de carne e são amplamente utilizadas nos processos de seleção, sobretudo com base em resultados de avaliação genética realizada com uso da metodologia BLUP (melhor preditor linear não viesado), que tem como base informações de *pedigree* para estimar a relação entre os indivíduos (MORRISSEY et al., 2012). Com os avanços tecnológicos e maior utilização de marcadores moleculares como os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), as características de crescimento, tamanho corporal e carcaça em ovinos também têm sido estudadas com o uso de associação genômica ampla (MATIKA et al., 2016).

A relação genética entre características de tamanho corporal e resistência a parasitas tem sido pouco investigada em ovinos e os resultados são discrepantes em diferentes estudos, dos quais a maior parte avaliou animais selvagens submetidos a pouca ou nenhuma seleção artificial (COLTMAN et al., 2001; BÉRÉDOS et al., 2015). Como agravante, a seleção de pequenos ruminantes para a reprodução é normalmente praticada com base no tamanho corporal dos animais especificamente no que tange a medidas corporais que envolvam dimensões e suas relações. Dessa forma, não há consenso sobre a relação genética entre tamanho corporal e resistência a nematoides gastrintestinais em ovinos.

Em estudos com ovinos há relatos tanto de correlações genéticas positivas (DOUCH et al., 1995; MORRIS et al., 2000) quanto negativas (COLTMAN et al., 2001; LOBO et al., 2009) entre características indicadoras de resistência a parasitas (por exemplo, contagem de OPG) e características relacionadas a produção, como peso e tamanho corporal. Por conta disso, é complicada a generalização com base nesses resultados, devido a variação entre os diferentes estudos realizados, histórico da população avaliada, espécies de parasitas, intensidade de infecção e tratamento anti-helmíntico utilizado (COLTMAN et al., 2001). Além disso, é importante considerar as diferenças em condições ambientais entre estudos, pois correlações genéticas positivas entre resistência parasitária e características produtivas são mais prováveis de ocorrerem sob condições em que há abundância de recursos ambientais favoráveis para a criação dos animais (REZNICK; NUNNEY; TESSIER, 2000).

2.4. Lógica *Fuzzy* para determinação da resistência a nematoides gastrintestinais

O uso de ferramentas que auxiliem na tomada de decisões é necessário para o sucesso dos programas de melhoramento, pelo fato de que alguns parâmetros apresentam difícil interpretação, principalmente, quando envolve grandes números de genótipos e características de difícil mensuração. Neste contexto, surge a inteligência computacional, que visa compreender, construir, sistematizar e automatizar tarefas intelectuais na busca de solucionar problemas e realizar tarefas de forma rápida e eficiente aproximando de situações reais (GOMES, 2010).

Dentre as diversas técnicas da inteligência computacional que podem auxiliar na solução de problemas, tem-se a lógica *Fuzzy*, que é uma modelagem matemática que permite trabalhar com pontos de imprecisão, na resolução de problemas de automação de processos em que a modelagem convencional não consegue otimizar, além de interpretar parâmetros e, assim, automatizar decisões que antes seriam realizadas pelos melhoristas (CARNEIRO, 2016). A lógica *Fuzzy* surgiu como uma alternativa para tratar a incerteza, a qual pode ser estendida para lidar com o conceito de verdade parcial, onde o valor verdade pode compreender entre completamente verdadeiro e completamente falso, ou seja, permite que variáveis não admitam valores precisos necessariamente, como 0 ou 1.

A lógica *Fuzzy* é uma ferramenta capaz de capturar informações vagas, em geral descritas em linguagem natural, e convertê-las para um formato numérico, de fácil manipulação, baseando-se em graus de pertinências das características em relação ao seu conjunto. Essa ferramenta possibilita ainda a construção de várias regras, que facilitam a modelagem dos problemas, tornando-os assim menos complexos (RIGNEL; CHENCI; LUCAS, 2011).

O grau de pertinência é definido por um número real no intervalo entre 0 e 1, que determina o quanto uma variável pertence a um determinado conjunto. Na lógica *Fuzzy* existe uma faixa de valores entre 0 a 100%. Além disso, um elemento pode pertencer a mais de um conjunto *Fuzzy*, com diferentes graus de pertinência, podendo apresentar diferentes formas, as quais dependem do critério utilizado pelo pesquisador e o que melhor representa o objeto de estudo (MEJIA SANCHEZ, 2009).

O sistema *Fuzzy* (Figura 1) é um modelo que permite a identificação dos módulos que compõem tal sistema, fornecendo assim a ideia do fluxo de informação dentro do mesmo. O processamento é composto basicamente pelas etapas fuzzificação, base de regras, inferência e defuzzificação. A fuzzificação se dá pela conversão das

entradas (banco de dados) em uma representação conhecida como conjuntos *fuzzy* e ativações das regras estabelecidas pelo pesquisador, que servem para caracterizar um sistema de acordo com a quantidade de dados de entrada e saída. A inferência compreende o mapeamento das informações obtidas na etapa anterior e a defuzzificação é a interpretação precisa do conjunto *Fuzzy* de saída pelas regras, com o objetivo de obter um valor numérico (TANSCHKEIT, 2004).

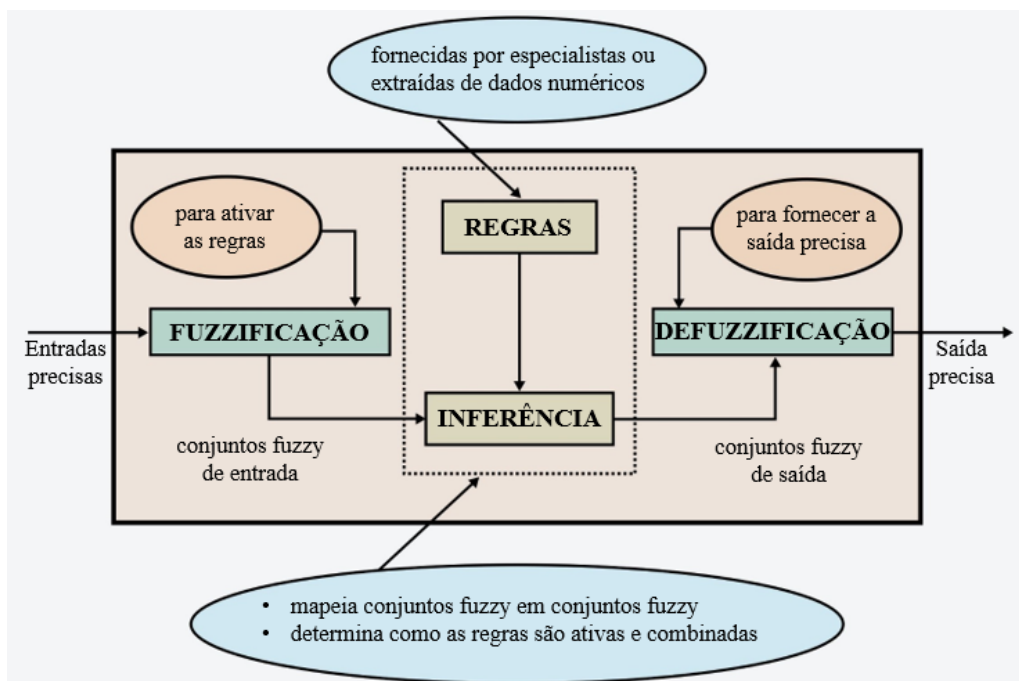


Figura 1 - Representação do sistema de inferência *Fuzzy*. Fonte: Tanscheit, 2004

Algumas pesquisas têm abordado o uso da lógica *Fuzzy* em diversas áreas e dentro das ciências agrárias seu uso é crescente, por tornar simples as soluções de problemas complexos existentes e ser uma ferramenta de inteligência computacional, que está sendo adotada para direcionar o produtor na tomada de decisão e ações mais precisas, sem a necessidade do uso de programas estatísticos complexos. Por meio do uso da lógica *Fuzzy* é possível prever variáveis respostas de interesse, como por exemplo, consumo de ração, bem-estar animal, ganho de peso, conversão alimentar e indicação de tratamento anti-helmíntico (PANDORFI et al., 2007; PEREIRA et al., 2008; PONCIANO et al., 2012; CASTRO et al., 2018).

No âmbito do tratamento anti-helmíntico, uma alternativa é a utilização da lógica *Fuzzy* para a formação da característica resistência a nematoides gastrintestinais (RV). Para este fim, uma ferramenta disponível é o *software* CAPRIOVI, que é um

sistema *web* voltado para gerenciamento de fazendas que dispõe de um módulo para auxiliar os criadores de caprinos e ovinos no diagnóstico da necessidade de tratamento anti-helmíntico. O mecanismo utilizado funciona por meio de inteligência computacional, com a inserção de valores como entrada e ordenação dos animais de acordo com a necessidade de tratamento. Para a investigação da resistência a nematoides gastrintestinais são utilizados valores de contagem de ovos por grama de fezes (OPG), Grau de coloração da mucosa conjuntiva (FAMACHA) e Escore de condição corporal (ECC), utilizando a Lógica *Fuzzy*. Após inserir os valores coletados em campo referentes a OPG, escore FAMACHA e ECC, é gerado um relatório de vermifugação com notas que variam de 0 a 10, em escala contínua, para cada animal analisado. De acordo com a nota atribuída, o módulo realiza uma das seguintes indicações de tratamento: vermifugar, alerta e não vermifugar.

Com base nas notas atribuídas a cada animal tem-se a possibilidade de avaliar a característica resistência a nematoides gastrintestinais e formação de grupos resistentes e susceptíveis. De acordo com Borges (2017), o módulo computacional do CAPRIOVI pode simular com precisão o diagnóstico do técnico responsável e ser utilizado para auxiliar na indicação de tratamento e seleção de animais com maior perfil para resistência a nematoides gastrintestinais.

2.5. Uso da genética molecular no melhoramento animal

Marcadores moleculares são marcas na sequência de DNA que apresentam herança mendeliana simples e possibilitam o acompanhamento da segregação de algum gene de um fenótipo associado a ele, de modo que permitem a diferenciação entre indivíduos de uma população (ABAD et al., 2014). A investigação da arquitetura genética, número de genes e da contribuição destes para a expressão das características de interesse consiste em um dos principais objetivos da utilização de ferramentas de genética molecular em estudos de análise de DNA (COUTINHO; ROSARIO; JORGE, 2010; TENEVA; PETROVIC, 2010; ABAD et al., 2014; TURCHETTO-ZOLET et al., 2017).

Os marcadores genéticos moleculares permitem obter informação de um indivíduo diretamente do DNA, o que torna o processo mais eficiente, mesmo sendo um desafio aos pesquisadores identificar os genes que controlam a variação das principais características de interesse econômico na pecuária (SINGH et al., 2014). Estas informações genômicas possibilitam a seleção de animais pelo genótipo antes mesmo da

expressão do fenótipo de interesse, o que leva a um processo seletivo mais preciso e eficiente (COUTINHO; ROSARIO; JORGE, 2010).

Os principais marcadores polimórficos utilizados em estudos com animais de interesse zootécnico são: RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*); microssatélites; e SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism* ou Marcadores de Base Única) (CAETANO, 2009; DEB; CHAKRABORTY; SINGH, 2012). Esses marcadores polimórficos podem ser encontrados pelo desequilíbrio de ligação, o que possibilita estudos de associação de características fenotípicas (SIDER; ZAROS, 2008). Os marcadores moleculares auxiliam também na avaliação da variabilidade genética e geram conhecimentos para o direcionamento de acasalamentos, evitando populações endogâmicas, o que conseqüentemente aumenta o ganho genético e auxilia em estratégias de conservação de espécies em risco de extinção (ROSA; PAIVA, 2009).

Características de tamanho corporal como altura e massa corpórea têm sido amplamente relatadas em estudos com uso de marcadores moleculares, pois estas características apresentam grande importância econômica e normalmente são influenciadas por centenas de genes em diferentes espécies pecuárias (CAO et al., 2015). Os marcadores baseados no DNA também têm potencial para serem identificados para resistência parasitária, pois esta característica tem um componente genético significativo que pode ser distinguido dos componentes de variância ambiental nesta característica (HUNT; MCEWAN; MILLER, 2008).

Atualmente, os marcadores do tipo SNP têm sido os mais utilizados para estudos com uso de informações moleculares que incluem dados genômicos. Os SNPs são caracterizados por serem geralmente bialélicos, codominantes, abundantes no genoma das espécies, em regiões codificadoras e não-codificadoras, e são passíveis de automação da genotipagem. Esses marcadores possuem base de origem nas mutações de ponto, especialmente transições e transversões, sendo considerados como polimorfismos de única base quando presentes em pelo menos 1% da população analisada, caso contrário, são mutações ao acaso (BORÉM; CAIXETA, 2006; CAIXETA; FERRÃO; MACIEL-ZAMBOLIM, 2013). Os marcadores do tipo SNP são mais estáveis que outros marcadores e possibilitam a detecção de grande número dessas variações entre alelos de determinado gene (FALEIRO, 2007), sendo que a possibilidade de automação permite a análise de grande quantidade de indivíduos e marcadores. Porém, quando utilizados em pequena quantidade, são pouco informativos,

por serem geralmente bialélicos, quando comparados a marcadores como os microssatélites.

Com os progressos tecnológicos, especialmente a genotipagem em massa de SNPs, pode-se realizar a prospecção dos mesmos em grande quantidade entre alelos de determinado gene, por apresentar um custo relativamente barato, elevado potencial para automação, alto desempenho, baixas taxas de erro de genotipagem e alta confiabilidade (CAETANO, 2009). Isso tornou os polimorfismos de base única ideais para estudos genômicos de diversos fins (DING; JIN, 2009). A redução de custos de genotipagem e sequenciamento possibilitou a expansão da utilização de SNPs. Com isso, foram expandidas as possibilidades de uso da informação genômica na seleção de rebanhos para produção, o que tem impacto na diminuição de intervalos de geração e aumento na acurácia de predição dos valores genéticos preditos (EBVs), além de permitir a estimação de parâmetros genéticos populacionais (SARMENTO; SENA, 2017).

Em ovinos, os painéis de SNPs mais comumente utilizados apresentam alta densidade, com mais de 54.000 SNPs que abrangem a totalidade do genoma ovino, uniformemente espaçadas nos cromossomos. Com o uso de chips de SNPs, torna-se possível hibridizar o DNA da espécie alvo e identificar os SNPs presentes nas amostras. O painel *OvineSNP50 BeadChip* é o mais utilizado em estudos que incluem informação genômica na espécie ovina. Este painel permite uma gama de aplicações, dentre elas, a seleção genômica ampla, associação genômica ampla, identificação de *loci* de características quantitativas (QTL), avaliação de mérito genético, mapeamento *cross-breed*, estudos de desequilíbrio de ligação, estudos comparativos e caracterização de raças para avaliação da biodiversidade (ILLUMINA®, 2019).

Os SNPs têm sido utilizados em análise da diversidade genética e estrutura populacional (KIJAS et al., 2009; AL-ATYAT; SALAMEH; TABBAA, 2014; GRASSO et al., 2014; MOURA et al., 2019), conservação de recursos genéticos (KAWĘCKA; GURGUL; MIKSZA-CYBULSKA, 2016), teste de parentesco (HEATON et al., 2014), análise de haplótipos por varreduras de seleção (KIJAS et al., 2014), análise de desequilíbrio de ligação (KIJAS et al., 2014), genotipagem por PCR com base em SNPs (NICIURA et al., 2018), associação (KIJAS et al., 2012; BIAGIOTTI, 2016; ROVADOSCKI et al., 2018) e seleção genômica (RAOUL; SWAN; ELSEN, 2017).

A associação genômica ampla (GWAS) tornou-se uma ferramenta importante para a identificação de genes e marcadores adjacentes associados a QTLs (*loci* de

características quantitativas), utilizando informações de fenótipos e *pedigrees* aliados à informação genômica (ZHANG et al., 2012). A seleção genômica (GWS) propiciou a escolha de genótipos superiores numa população para determinada característica com uma maior acurácia com base na informação genética genômica (MEUWISSEN; HAYES; GODDARD, 2001). Essas técnicas podem propiciar a seleção de animais superiores de forma precoce, reduzindo o intervalo de gerações e aumentando a eficiência e acurácia do ganho genético de fenótipos produtivos como crescimento, tamanho corporal, produção de carne e leite, adaptação e resistência a doenças como a infestação por nematoides gastrintestinais (ZHANG et al., 2013; WANG et al., 2014).

2.6. Aplicação da associação genômica ampla em pequenos ruminantes

Os estudos de associação genômica ampla (GWAS) representam uma poderosa ferramenta estatística que auxilia na identificação de genes associados a fenótipos em um determinado organismo vivo. A metodologia GWAS vem ganhando espaço por permitir o conhecimento de mecanismos genéticos responsáveis pela expressão de fenótipos de importância econômica através dos estudos de associação com o genótipo (SCHERER; CHRISTENSEN, 2016). Essa metodologia vem apresentando crescimento rápido e continua a ser melhorada a cada dia, tornando-se uma técnica mais aplicável à produção animal por explicar a variabilidade, investigar e adquirir conhecimento sobre a arquitetura genética dos indivíduos por meio de identificações das regiões do genoma que estão envolvidas na expressão das características de interesse zootécnico (SANTOS, 2018).

De acordo com Pearson e Manolio (2008), a análise de GWAS pode ser realizada em quatro passos: coleta de informações fenotípicas, garantindo a consistência da informação; genotipagem e verificação da qualidade das amostras e dos SNPs genotipados; análise de associação entre os SNPs e a característica de interesse; e replicação para identificar a associação em uma população independente.

Por meio de análises de GWAS podem ser avaliadas as consequências funcionais de cada SNP associado a um determinado fenótipo, podem ser examinadas outras variantes em desequilíbrio de ligação com o SNP, estudar a função do gene em que o SNP reside e estudar as vias biológicas, além de ser possível desenvolver ensaios para testar o risco de doenças ou melhorar os programas de tratamento e prevenção de doenças (SCHERER; CHRISTENSEN, 2016).

Uma das vantagens do GWAS é a não exigência de conhecimento prévio profundo dos processos fisiológicos e bioquímicos envolvidos na manifestação dos fenótipos estudados (WANG et al., 2005). A principal desvantagem do uso de GWAS se dá pelo fato da grande parte da informação fenotípica ser oriunda de animais não genotipados, o que acarreta a diminuição da acurácia. O desafio para esse estudo é a adequação de modelos e metodologias estatísticas para a estimação e interpretação dos resultados, e como alternativa para minimizar esse efeito, a introdução do uso de abordagem bayesiana para estimação dos efeitos dos marcadores, e sua associação com fenótipos por ter a principal vantagem de aumentar o poder de detecção de associações (SILVA; REY, 2016).

Como vantagem da metodologia bayesiana aplicada a estudos genômicos, temos a predição dos efeitos de todos os *loci* de forma simultânea, por meio de informações *a priori* dos parâmetros a serem preditos com informações de bancos de dados, gerando uma distribuição *a posteriori* para cada parâmetro do modelo, a qual é usada nas inferências (SORENSEN; GIANOLA, 2002; OLIVEIRA JUNIOR, 2017).

Os estudos de GWAS em ovinos começaram a se destacar em 2009, após o lançamento, pela *Illumina Inc.* e desenvolvido como parte do Consórcio Internacional de Genômica de Ovinos, do chip denominado *Ovine SNP50*, que permite que os pesquisadores caracterizem a variação genética em mais de 50.000 SNPs simultaneamente no genoma ovino (RIGGIO et al., 2013).

Na literatura, diversos estudos com o uso de análises GWAS em ovinos podem ser citados, como por exemplo, Sallé et al. (2012) usando *Illumina Ovine SNP50 BeadChip* encontraram marcadores relacionados a resistência à endoparasitas nos cromossomos 5, 12, 13 e 21. Em um estudo realizado na Nova Zelândia foi sugerido que existem três regiões relacionadas à resposta imune do hospedeiro, uma no cromossomo 15 (OAR15) mostra associação com acumulação fecal e duas regiões para contagem de ovos fecais (OAR7 e OAR26) (PICKERING et al., 2015). Biagiotti (2016) encontrou marcadores do tipo SNP significativos que possuem associação genômica com as características de escore da condição corporal no cromossomo 2, presença de pelo arrepiado no cromossomo 21, presença de ovos do gênero *Strongylus* nos cromossomos 8 e 12, e LogOPG nos cromossomos 2 e 6 em ovinos de corte.

A utilização de metodologias como GWAS pode ser aplicada na identificação de marcadores genéticos ou regiões genômicas para a exploração eficaz das características de resistência a nematoides gastrintestinais com base em informações moleculares e

aumentar as chances de realizar a seleção de animais resistentes de forma mais eficiente. Uma alternativa para simplificar o GWAS tradicional e aumentar a acurácia sem aumentar os custos de genotipagem, consiste em integrar todas as informações disponíveis (*pedigree*, genótipos e fenótipos) dos animais genotipados e não genotipados em um único passo (*single-stepGWAS*) que permite a utilização de qualquer modelo (SILVA; REY, 2016; WANG et al., 2012).

2.7. Principais metodologias utilizadas para seleção genômica

Os métodos tradicionais de seleção são realizados com base no fenótipo do indivíduo e em informações de parentesco com base no *pedigree* para prever o efeito do genótipo sobre as características de interesse. No entanto, com o uso de marcadores moleculares do tipo SNP, as metodologias de avaliação genética passaram a incluir a informação genética de cada indivíduo, por meio de informações contidas nos marcadores de DNA. Com isso, há a necessidade de mudanças nas equações de modelos mistos, que ocorre com a substituição da matriz de parentesco dos coeficientes de Wright (matriz **A**), por uma matriz de parentesco formada pelos valores genéticos verdadeiros (matriz **H**), que gera valores mais seguros sobre as informações dos indivíduos, além de aumentar a acurácia na predição de valores genéticos (LEGARRA et al., 2014).

A identificação de todos os QTLs referentes a variação de uma determinada característica é improvável, porém a matriz de parentesco é utilizada para obtenção de valores genéticos por meio do *pedigree* conhecido, mesmo quando os *loci* de características quantitativas não são conhecidos (WENCESLAU, 2014). Uma alternativa para obtenção de valores genéticos é a seleção genômica, que 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). Essa estratégia acelera o processo de seleção, por diminuir o intervalo de geração.

A seleção tem por base a predição total dos efeitos dos genes que o indivíduo carrega, ou seja, seu valor genético. Nesse sentido, as análises de seleção genômica ampla têm como objetivo identificar indivíduos superiores com base em seu mérito genético genômico predito (GEBV), calcular medidas de acurácia para estes valores e estimar parâmetros genéticos de interesse, utilizando os SNPs, geralmente assumidos como efeitos aleatórios considerados simultaneamente nas análises, demandando o uso de métodos estatísticos específicos (BIAGIOTTI, 2016).

Algumas metodologias de predição genômica, sejam elas de caráter frequentista ou bayesiana, surgiram com o propósito de estimar os efeitos dos marcadores e capturar uma grande proporção da variação genética aditiva, aumentando a precisão das estimativas dos parâmetros genéticos (BARROS, 2017). Os principais métodos propostos para predição de valores genéticos com base em dados genômicos podem ser divididos em três classes: regressão explícita, regressão implícita e regressão com redução dimensional. Na regressão explícita destaca-se: RR-BLUP, LASSO, Rede Elástica, BayesA, BayesB, dentre outros; na regressão implícita, citam-se os métodos Regressão Kernel, RKHS e Redes neurais; e regressão com redução dimensional destacam-se os quadrados mínimos parciais e componentes principais (RESENDE et al., 2011). As principais diferenças entre esses modelos consistem nas pressuposições em relação a distribuição dos marcadores genéticos (LEGARRA et al., 2014).

Uma forma para utilizar a metodologia tradicional de modelos mistos de Henderson e aproveitar todos os dados de fenótipo, genótipo e *pedigree* ao mesmo tempo consiste na modificação da matriz A, tal que a matriz modificada inclua também informações de marcadores moleculares (LEGARRA; AGUILAR; MISZTAL, 2009; WENCESLAU, 2014). Para solucionar essa limitação Legarra, Aguilar e Misztal (2009), Misztal, Legarra e Aguilar (2009), Aguilar et al. (2010) e Christensen e Lund (2010) propuseram a metodologia *single-step genomic* BLUP (ssGBLUP – BLUP genômico em passo único), que resulta da combinação de valores genéticos de animais genotipados e não genotipados, que integra informações de genótipo, fenótipo e *pedigree*, de modo que a matriz de *pedigree* (A) e a matriz genômica (G) são combinadas para formar a matriz H (*pedigree*-genômica). Nesta abordagem são utilizadas todas as informações disponíveis, de modo que podem ser gerados ganhos em acurácia, uma vez que uma amostra mais representativa da população está sendo analisada (AGUILAR et al., 2010).

O primeiro passo para o processo de seleção é o acesso ao grupo de animais que apresentem fenótipos precisos para a característica de interesse, os quais devem ser genotipados, e os dados resultantes servirão como referência para desenvolver um modelo estimando o efeito de cada SNP, esse resultado é uma equação de predição para calcular valores genéticos genômicos preditos (GEBV). Após uma etapa de validação, o valor genômico de novos animais podem ser calculados com uso da equação de predição, com base nos genótipos da matriz de SNPs e na ausência de fenótipos precisos para estes animais (EGGEN, 2014). Os GEBVs ou previsões do mérito genético de um

indivíduo com base em seu genoma são derivados de candidatos com informação do genótipo e informação fenotípica, essa informação é utilizada para a seleção de animais superiores.

Para verificar a acurácia da seleção genômica, geralmente, é empregada uma abordagem de validação cruzada por meio de uma população com informação fenotípica e genotípica (OLIVEIRA, 2016). Biagiotti (2016) utilizou a validação cruzada para comparar métodos bayesianos de seleção genômica com método tradicional, por meio de correlação entre valores fenotípicos e genômicos preditos como indicadores de acurácia de predição de modelos ao estudar características associadas a resistência a endoparasitas em ovinos da raça Santa Inês. Com a utilização de dados reais, a predição de acurácia de GEBV também tem sido calculada de forma teórica, assumindo que a predição é baseada em uma população de referência para os mesmos marcadores de DNA, que estejam ligados a QTLs (VAN DER WERF et al., 2014).

Apesar do sucesso dos programas de melhoramento para melhoria de diferentes características em ovinos de corte, são evidentes as limitações da seleção tradicional em relação à resistência a nematoides gastrintestinais, de modo que têm surgido maiores esforços na busca de programas mais eficientes para a seleção de animais geneticamente superiores. Uma boa alternativa é o uso da seleção genômica, pela possibilidade de selecionar animais em estágio inicial, visando aumentar o progresso genético e reduzir custos, além de fornecer melhor precisão de seleção e reduzir o intervalo de geração, aumentando a intensidade de seleção (IBTISHAM et al., 2017).

3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAD, A.C.A. et al. Marcadores moleculares e suas aplicações nas pesquisas em bovinos. **Acta Veterinária Brasílica**, v.8, n.1, p.10-18, 2014.

ABEBE, R. et al. Gastrointestinal nematode infections in small ruminants under the traditional husbandry system during the dry season in southern Ethiopia. **Tropical Animal Health Production**, v.42, p.1111-1117, 2010.

AGUERRE, S. et al. Resistance to gastrointestinal nematodes in dairy sheep: Genetic variability and relevance of artificial infection of nucleus rams to select for resistant ewes on farms. **Veterinary Parasitology**, v.256, p.16-23, 2018.

AGUILAR, I. et al. *Hot topic*: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of Dairy Science**, v.93, p.743-752, 2010.

AL-ATIYAT, R.M.; SALAMEH, N.M.; TABBAA, M.J. Analysis of genetic diversity and differentiation of sheep populations in Jordan. **Electronic Journal of Biotechnology**, v.18, p.116–121, 2014.

AMARANTE, A.F.T. Resistência genética a helmintos gastrintestinais. In: V Simpósio da Sociedade Brasileira de Melhoramento Animal, 2004, Pirassununga. **Anais...** São Paulo: Simpósio da Sociedade Brasileira de Melhoramento Animal, 2004.

AMARANTE, A.F.T.; AMARANTE, M.R.V. Breeding sheep for resistance to nematode infections. **Journal of Animal Veterinary Advances**, v.2, n.3, p.147-161, 2003.

AMORIM, S.T. et al. Genomic study for maternal related traits in Santa Inês sheep breed. **Livestock Science**, v.217, p.76-84, 2018.

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

ARCO – Associação Brasileira de Criadores de Ovinos, 2018. **Padrões raciais**. Disponível em: <http://www.arcoovinos.com.br/index.php/mn-srgo/mn-padroesraciais/40-santa-ines/>. Acesso em: 11 de outubro de 2018.

BAMBOU, J.C. et al. Effect of Experimental Infection with *Haemonchus contortus* on Parasitological and Local Cellular Responses in Resistant and Susceptible Young Creole Goats. **BioMed**, v.2013, p.1-9, Article ID 902759, 2013.

BARROS, C.C. Estudo de seleção genômica para características de produção e qualidade do leite de búfalas. 38f, 2017. **Tese** (Pós-Graduação em Genética e Melhoramento Animal), Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, 2017.

- BENAVIDES, M.V. et al. Identification of novel loci associated with gastrointestinal parasite resistance in a Red Maasai x Dorper backcross population. **PLoS One**, v.10, n.4, 2015.
- BENAVIDES, M.V.; SONSTEGARD, T.S.; VAN TASSELL, C. Genomic Regions Associated with Sheep Resistance to Gastrointestinal Nematodes. **Trends in parasitology**, v.32, n.6, p.470-480, 2016.
- BÉRÉÑOS, C. et al. Heterogeneity of genetic architecture of body size traits in a free-living population. **Molecular Ecology**, v.24, p.1810-1830, 2015.
- BERTON, M.P. et al. 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, n.73, 2017.
- BESIER, R.B. et al. Diagnosis, Treatment and Management of *Haemonchus contortus* in Small Ruminants. **Advances in Parasitology**, v.93, p.181-238, 2016.
- BIAGIOTTI, D. Associação e Seleção genômica ampla em Ovinos Santa Inês para características relacionadas a resistência a endoparasitas. 79f, 2016. **Tese** (Pós-Graduação em Ciência Animal), Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2016.
- BISHOP, S.C. et al. Genetic parameters for resistance to nematode infections in Texel lambs and their utility in breeding programmes. **Animal Science**, v.78, p.185-194, 2004.
- BISSET, S.A. et al. Breeding sheep in New Zealand that are less reliant on anthelmintics to maintain health and productivity. **New Zealand Veterinary Journal**, v.49, n.6, p.236-246, 2001.
- BORÉM, A.; CAIXETA, E.T. **Marcadores moleculares**. Viçosa-MG: UFV, p.532, 2006.
- BORGES, L.S. CAPRIOVI – Software para controle zootécnico, genético e orientação de acasalamentos em Caprinos e Ovinos: Atualização e aprimoramento. 102f, 2017. **Dissertação** (Mestrado em Ciência Animal), Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2017.
- BURKE, J.M.; MILLER, J.E. Use of FAMACHA system to evaluate gastrointestinal nematode resistance/resilience in offspring of stud rams. **Veterinary Parasitology**, v.153, p.85-92, 2008.
- CAETANO, A. R. Marcadores SNP: conceitos básicos, aplicações no manejo e no melhoramento animal e perspectivas para o futuro. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.38, p.64-74, 2009.
- CAIXETA, E.T.; FERRÃO, L.F.V.; MACIEL- ZAMBOLIM, E. Marcadores moleculares. *In*: BORÉM, A.; FRITSCHÉ-NETO, R. **Biotechnologia aplicada ao melhoramento de plantas**: Suprema, cap.2, p.336, 2013.

- CAO, J. et al. DNA methylation Landscape of body size variation in sheep. **Scientific Reports**, v.5, 2015.
- CARNEIRO, A.R.T. Lógica fuzzy na recomendação de cultivares de feijoeiro comum quanto à adaptabilidade e estabilidade. 125f, 2016. **Dissertação** (Produção Vegetal), Universidade Federal de Minas Gerais, Montes Claros, 2016.
- CARNEIRO, P.L.S. et al. Desenvolvimento ponderal e diversidade enotípica entre cruzamentos de ovinos Dorper com raças locais. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.42, n.7, p.991-998, 2007.
- CASTRO, O.C.C. et al. Módulo Computacional para Indicação de Tratamento Anti-helmíntico em Caprinos e Ovinos. **Escola Regional de Informática do Piauí**, p.1-6, 2018.
- CHARLIER, J. et al. Chasing helminths and their economic impact on farmed ruminants. **Trends in Parasitology**, v.30, p.361-367, 2014.
- CHRISTENSEN, O.F.; LUND, M.S. Genomic prediction when some animals are not genotyped. **Genetics Selection Evolution**, v.42, n.2, p.1-8, 2010.
- CLOETE, S.W.P. et al. Genetic analysis of faecal worm egg count in South African Merinos under natural challenge. **South African Journal of Animal Science**, v.37, p.237-247, 2007.
- COLTMAN, D.W. et al. Positive genetic correlation between parasite resistance and body size in a free-living ungulate population. **Evolution**, v.55, p.2116-2125, 2001.
- 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, p.173-181, 2014.
- COSTA, V.M.M.; SIMÕES, S.V.D.; RIET-CORREA, F. Controle das parasitoses gastrintestinais em ovinos e caprinos na região semiárida do Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.31, n.1, p.65-71, 2011.
- COUTINHO, L.L.; ROSARIO, M.F.; JORGE, E.C. Biotecnologia animal. **Estudos Avançados**, São Paulo, v.24, n.70, p.123-147, 2010.
- DANTAS, A.F. Características da carcaça de ovinos Santa Inês terminados em pastejo e submetidos a diferentes níveis de suplementação. 39f, 2006. **Dissertação** (Mestrado em Zootecnia), Universidade Federal de Campina Grande, Patos, 2016.
- DEB, R.; CHAKRABORTY, S.; SINGH, U. Molecular Markers and Their Application in Livestock Genomic Research. **Journal of Veterinary Science and Technology**, v.3, n.5, 2012.
- DING, C.; JIN, S. High-Throughput Methods for SNP Genotyping. *In*: Komar A. (eds) Single Nucleotide Polymorphisms. **Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)**, Humana Press, Totowa, NJ, v.578, 2009.

DLAMINI, N.M. et al. Genomic evaluation of resistance to *Haemonchus contortus* in a South African Dohne Merino flock. **Small Ruminant Research**, v.175, p.117-125, 2019.

DOUCH, P.G.C. et al. Genetic Factors Affecting Antibody Responses to Four Species of Nematode Parasite in Romney Ewe Lambs. **International Journal for Parasitology**, v.25, n.7, p.823-828, 1995.

EGGEN, A. The development and application of genomic selection as a new breeding paradigm. **Animal Frontiers**, Illumina Inc., San Diego, v.22, n.1, 2014.

FALEIRO, F.G. **Marcadores genético-moleculares aplicados a programas de conservação e uso de recursos genéticos**, Planaltina, DF: EMBRAPA CERRADOS, p.102, 2007.

FERNANDES, L.H. et al. Resistência à nematoides gastrintestinais e suplementação proteica no periparto: Efeito no parasitismo e no desempenho reprodutivo de ovelhas do agrupamento racial Pantaneiro. **Ciência Animal Brasileira**, v.18, p.1-12, 2017.

FREITAS, L.A. et al. Inheritance, genetic correlation and cluster analyses of fecal egg count, packed cell volume and body weight in different ages using random regression model in Santa Ines sheep. **Small Ruminant Research**, v.174, p.57-61, 2019.

GETACHEW, T.; DORCHIES, P.; JACQUIET, P Trends and Challenges in the Effective and Sustainable Control of *Haemonchus Contortus* Infection in Sheep. Review. **Parasite**, v.14, p.3–14, 2007.

GOMES, D.S. Inteligência Artificial: conceitos e aplicações. **Revista Olhar Científico – Faculdades Associadas de Ariquemes**, v.1, n.2, 2010.

GRASSO, A.N. et al. Genomic variation and population structure detected by single nucleotide polymorphism arrays in Corriedale, Merino and Creole sheep. **Genetics and Molecular Biology**, v.37, p.389-395, 2014.

HEATON, M.P. et al. SNPs for Parentage Testing and Traceability in Globally Diverse Breeds of Sheep. **PLoS ONE**, v.9, n.4, 2014.

HOSTE, H. Alternative methods for the sustainable control of gastrointestinal nematodes in small ruminants. Options Méditerranéennes, Série A. **Séminaires Méditerranéens**, n.67, p.431-136, 2005.

HUNT, P.W.; MCEWAN, J.C.; MILLER, J.E. Future perspectives for the implementation of genetic markers for parasite resistance in sheep, **Tropical Biomedicine**, v.25, p.18-33, 2008.

IBTISHAM, F. et al. Genomic selection and its application in animal breeding. **The Thai Journal of Veterinary Medicine**, v.47, n.3, p.301-310, 2017.

- IDRIS, A. et al. Is the establishment rate and fecundity of *Haemonchus contortus* related to body or abomasal measurements in sheep?. **Animal**, v.5, n.8, p.1276-1282, 2011.
- ILLUMINA. **OvineSNP50 Genotyping BeadChip**. Data Sheet: Agrigenomics. Disponível em: www.illumina.com. Acesso em: 11 de fevereiro de 2019.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Produção da Pecuária Municipal**. Disponível em: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/media/com_mediaibge/arquivos/6d3123bbf5f78aa3492c41003c7a38f6.pdf. Acesso em: 12 de dezembro de 2018.
- KAWĘCKA, A.; GURGUL, A.; MIKSZA-CYBULSKA, A. The use of SNP microarrays for biodiversity studies of sheep – a review. **Annals of Animal Science**, v.16, n.4, p.975–987, 2016.
- KEANE, O.M. et al. An independent validation study of loci associated with nematode resistance in sheep. **Animal Genetics**, v.49, p.265-268, 2018.
- KEMPER, K. et al. The distribution of SNP marker effects for faecal worm egg count in sheep, and the feasibility of using these markers to predict genetic merit for resistance to worm infections. **Genetics Research**, v.93, n.3 p.203-219, 2011.
- KIJAS, J.W.A. et al. Linkage disequilibrium over short physical distances measured in sheep using a high-density SNP chip. **Animal genetics**, v.45, p.754-757, 2014.
- KIJAS, J.W.A. et al. Genome wide survey of SNP variation reveals the genetic structure of sheep breeds. **PLoS ONE**, v.4, n.4, 2009.
- KIJAS, J.W.A. et al. Genome-wide analysis of the world’s sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection. **PLoS Biology**, v.10, n.2, 2012.
- KOMINAKIS, A. et al. Combined GWAS and ‘guilt by association’-based prioritization analysis identifies functional candidate genes for body size in sheep. **Genetics Selection Evolution**, v.49, n.41, 2017.
- LEGARRA, A. et al. Single Step, a general approach for genomic selection. **Livestock Science**, v.166, p.54–65, 2014.
- 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.
- LOBO, R.N.B. et al. Genetic parameters for faecal egg count, packed cell volume and body-weight in Santa Inês lambs. **Genetics and Molecular Biology**, v.32, n.2, p.288-294, 2009.
- MARQUES, C.A.T. et al. The use of targeted selective treatments on controlling gastrointestinal nematodes in different sheep categories under grazing system. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.38, n.3, p.470-476, 2018.

MATIKA, O. et al. Association genome-wide reveals QTL for growth, bone and in vivo carcass traits as assessed by computed tomography in Scottish Black sheep. **Genetics Selection Evolution**, v.48, p.1-26, 2016.

MCMANUS, C. et al. The challenge of sheep farming in the tropics: aspects related to heat tolerance. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.40, p.107-120, 2011.

MCRAE, K. et al. Signatures of selection in sheep bred for resistance or susceptibility to gastrointestinal nematodes. **BMC Genomics**, v.15, n.637, 2014.

MEJIA SANCHEZ, E.C. Controle por aprendizado acelerado e neuro-fuzzy de sistemas servo-hidráulicos de alta frequência. 130f, 2009. **Dissertação** (Mestrado em Engenharia Mecânica) – Pontifca Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

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.

MISZTAL, I.; LEGARRA, A.; AGUILAR, I. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree, and genomic information. **Journal of Dairy Science**, v.92, n.9, p.4648–4655, 2009.

MORRIS, C.A. et al. Continued selection of Romney sheep for resistance or susceptibility to nematode infection: estimates of direct and correlated responses. **Animal Science**, v.70, p.17-27, 2000.

MORRISSEY, M.B. et al. The prediction of adaptive evolution: empirical application of the secondary theorem of selection and comparison to the breeder's equation. **Evolution**, v.66, n.8, p.2399–2410, 2012.

MOURA, J.O. et al. Diversidade genética em caprino Marota e manejo genético para rebanhos de conservação. **Archivos de Zootecnia**, v.68, n.261, p.138-145, 2019.

MPETILE, Z. et al. Environmental and genetic factors affecting faecal worm egg counts in Merinos divergently selected for reproduction. **South African Journal of Animal Science**, v.45, n.5, 2015.

NICIURA, S.C.M. et al. PCR-based genotyping of SNP markers in sheep. **Molecular Biology Reports**, v.45, p.651–656, 2018.

OLIVEIRA JUNIOR, P.A. et al. Doenças parasitárias em bovinos e ovinos no sul do Brasil: frequência e estimativa de perdas econômicas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.37, n.8, p.797-801, 2017.

OLIVEIRA, D.P. Predição genômica para o peso ao sobreano via norma de reação em bovinos de corte. 51f, 2016. **Tese** (Pós-graduação e Zootecnia) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária, 2016.

PANDORFI, H. et al. Uso da lógica fuzzy na caracterização do ambiente produtivo para matrizes gestantes. **Engenharia Agrícola**, v.27, n.1, p.83-92, 2007.

PEARSON, T.A.; MANOLIO, T.A. How to interpret a genome-wide association study. *Jama*, v.229, p.1335-1344, 2008.

PEDREIRA, C.G.S. et al. Sistemas de pastejo na exploração pecuária brasileira. *Anais... Simpósio sobre Manejo Estratégico da Pastagem*. v.14, p.197-234, 2002.

PEREIRA, D.F. et al. Sistema Fuzzy para estimativa do bem-estar de matrizes pesadas. *Engenharia Agrícola*, v.28, n.4, p.624-634, 2008.

PERIASAMY, K. et al. Candidate Gene Approach for Parasite Resistance in Sheep – Variation in Immune Pathway Genes and Association with Fecal Egg Count. *PloS One*, v.9, n.2, 2014.

PICKERING, N.K. et al. Genomic prediction and genome-wide association study for dagginess and host internal parasite resistance in New Zealand sheep. *BMC Genomics*, v.16, n. 958, p.2-11, 2015.

POLLOT, G.E. et al. Genetic parameters for indicators of host resistance to parasites from weaning to hogget age in Merino sheep. *Journal of Animal Science*, v.82, p.2852–2864, 2004.

PONCIANO, P.F. et al., Sistema Fuzzy para predição do desempenho produtivo de frangos de corte de 1 a 21 dias de idade. *Engenharia Agrícola*, v.32, n.3, p.446-458, 2012.

RAOUL, J.; SWAN, A.A.; ELSEN, J.M. Using a very low-density SNP panel for genomic selection in a breeding program for sheep. *Genetics Selection Evolution*, v.49, n.76, 2017.

REGO NETO, A.A. Estrutura genética e associação genômica ampla para característica de tamanho corporal em ovinos da raça Santa Inês. 89f, 2017. *Tese* (Doutorado em Ciência Animal), Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2017.

RESENDE, M.D.V. et al. **Métodos estatísticos na seleção genômica ampla**. 1ª Ed. Colombo: Embrapa Florestas, p.107, 2011.

RESENDE, M.D.V. **Matemática e Estatística na Análise de Experimentos e no Melhoramento Genético**, 1ª Ed. Colombo: Embrapa Florestas, p.362, 2008.

REZNICK, D.; NUNNEY, L.; TESSIER, A. Big houses, big cars, superfleas and the costs of reproduction. *Trends in Ecology & Evolution*, v.15, n.10, p.421–425, 2000.

RIGGIO, V. et al. 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.

RIGNEL, D.G.S.; CHENCI, G.P.; LUCAS, C.A. Uma introdução a lógica Fuzzy. *Revista Eletrônica de Sistemas de Informações e Gestão Tecnológica*, v.1, n.1, 2011.

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 Parasitology**, n.164, p.44-52, 2009.

ROSA, A.J.M.; PAIVA, S.R. Marcadores moleculares e suas aplicações em estudos populacionais de espécies de interesse zootécnico. **Documentos/ Embrapa Cerrados: Planaltina, DF. Embrapa Cerrados**, p.35, 2009.

ROVADOSCKI, G.A. et al. Estimates of genomic heritability and genome-wide association study for fatty acids profile in Santa Inês sheep. **BMC Genomics**, v.19, n.375, 2018.

SALLÉ, G. et al. A genome scan for QTL affecting resistance to *Haemonchus contortus* in sheep. **Journal of Animal Science**, v.90, p.4690-4705, 2012.

SANTOS, G.V. Estudo genômico aplicado ao melhoramento genético de ovinos tropicais para resistência à endoparasitas. 103f, 2018. **Tese (Pós-Graduação em Ciência Animal)**, Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2018.

SANTOS, N.P.S. et al. Estrutura de covariância para características de carcaça e tamanho corporal com medidas repetidas em ovinos de diferentes grupos genéticos. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.17, n.4, p.652-665, 2016.

SARMENTO, J.L.R.; SENA, L.S. Avanços no melhoramento genético na América Latina e perspectiva futuras. **Archivos Latinoamericanos de Producción Animal**, v.25, n.1-2, p.81-89, 2017.

SCHERER, A.; CHRISTENSEN, G.B. Concepts and relevance of genome-wide association studies. **Science Progress**, v.99, n.1, p.59-67, 2016.

SIDER, L. H.; ZAROS, L.G. A biologia avançada e o impacto da genômica na produção de caprinos e ovinos. **Documentos/ Embrapa Caprinos e Ovinos**. Sobral: Embrapa Caprinos e Ovinos, p.47, 2008.

SILVA, R.M.O.; REY, F.S.B. Estudo de associação ampla do genoma (GWAS) aplicados a caracterização de germoplasma. In: IV Congresso Brasileiro de Recursos Genéticos. **Anais...** p.696-697, Curitiba, 2016.

SIMIANER, H. Genomic and other revolutions – why some technologies are quickly adopted and others are not. **Animal Frontiers**, v.6, n.1, p.53-58, 2016.

SINGH, U. et al. Molecular markers and their applications in cattle genetic research: A review. **Biomarkers and Genomic Medicine**, v.6, p.49-58, 2014.

SNYMAN, M.A.; FISHER, A.D. Genetic parameters for traits associated with resistance to *Haemonchus contortus* in a South African Dohne Merino sheep flock. **Small Ruminant Research**, v.176, p.76-88, 2019.

- SORENSEN, D.; GIANOLA, D. **Likelihood, Bayesian and MCMC methods in quantitative genetics**, New York, NY: Springer, 2002.
- SOUSA, W.H.; LOBO, R.N.B.; MORAIS, O.R. Ovinos Santa Inês: estado de arte e perspectivas. In: Simpósio Internacional sobre Caprinos e Ovinos de corte, 2.; Simpósio Internacional sobre Agronegócio da Caprinocultura Leiteira, 1., 2003, João Pessoa. **Anais...** João Pessoa: EMEPA-PB, 2003. p.501-522, 2003.
- STEAR, M.J. et al. A key mechanism of pathogenesis in sheep infected with the nematode *Teladorsagia circumcincta*. **Animal Health Research Reviews**, v.4, n.1, p.45-52, 2003.
- TANSCHHEIT, R. **Sistemas fuzzy**. Departamento de Engenharia Elétrica, Pontifícia - Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 35f, 2004.
- TENEVA, A. PETROVIĆ, M.P. Application of molecular markers in livestock improvement. **Biotechnology in Animal Husbandry**, v.26, n.3-4, p.135-154, 2010.
- TORRES-ACOSTA, J.F.L.; HOSTE, H. Alternative or improved methods to limit gastro intestinal parasitism in grazing sheep and goats. **Small Ruminant Research**, Amsterdam, v.77, n.2-3, p.159-173, 2008.
- TURCHETTO-ZOLET, A.C. et al. **Marcadores genéticos baseados em DNA**. In: Marcadores Moleculares na Era genômica: Metodologias e Aplicações, Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética, p.12-20, 2017. Disponível em <https://www.sbg.org.br/sites/default/files/e_book_marcadores_moleculares_sbg_2017_final.pdf> Acesso em: 05 de dezembro de 2018.
- VAN DER WERF, J.H.J. et al. Genomic Selection in Sheep Breeding Programs. **Proceedings...** 10th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production, 2014.
- VAN WYK, J.A.; BATH, G.F. 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.
- VANIMISETTI, H.B. et al. Inheritance of fecal egg count and packed cell volume and their relationship with production traits in sheep infected with *Haemonchus contortus*. **Journal of Animal Science**, v.82, p.1602-1611, 2004.
- WANG, H. et al. Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. **Genetics Research**, v.94, n.2, p.73-83, 2012.
- WANG, W.Y.S. et al. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. **Nature Reviews Genetics**, v.6, p.109-118, 2005.
- WANG, Z. et al. Genome-Wide Association Study for Wool Production Traits in a Chinese Merino Sheep Population. **PLoS ONE**, v.9, n.9, 2014.

WENCESLAU, R.R. Busca por estruturas causais fenotípicas com a utilização de informações genômicas.95f, 2014. **Tese** (Pós-graduação em Zootecnia) – Escola Veterinária de Minas Gerais, Universidade Federal de Minas Gerais. 2014.

ZHANG, H. et al. Progress of genome wide association study in domestic animals. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v.3, n.26, 2012.

ZHANG, L. et al. Genome-Wide Association Studies for Growth and Meat Production Traits in Sheep. **PLoS ONE**, v.8, n.6, 2013.

ZVINOROVA, P.I. et al. Breeding for resistance to gastrointestinal nematodes – the potential in low-input/ output small ruminant production systems. **Veterinary Parasitology**, v.225, p.19-28, 2016.

4 CAPITULO I

Avaliação genética de ovinos para resistência a nematoides gastrintestinais e tamanho corporal com inclusão de informação genômica

1 **Avaliação genética de ovinos para resistência a nematoides gastrintestinais e**
2 **tamanho corporal com inclusão de informação genômica¹**

3
4 Genetic evaluation of sheep for resistance to gastrointestinal nematodes and body size
5 including genomic information

6 Tatiana Saraiva Torres^{2*} e José Lindenberg Rocha Sarmento³

7
8 **RESUMO** - Objetivou-se realizar a avaliação genética de ovinos Santa Inês para
9 resistência a infecção por nematoides gastrintestinais e tamanho corporal, com uso de
10 diferentes matrizes de parentesco, para avaliar a eficiência da utilização de informação
11 genômica nas análises. Foram utilizadas 1.637 informações de *pedigree* e 500, 980 e
12 980 observações de resistência a nematoides gastrintestinais (RV), profundidade
13 torácica (PT) e altura da garupa (AG), respectivamente. Os dados genômicos
14 consistiram em 42.748 SNPs e 388 amostras genotipadas com o *OvineSNP50 BeadChip*
15 (Illumina Inc.). Os componentes de (co)variância foram estimados com uso de modelo
16 animal, via inferência Bayesiana, em análises uni e multicaracterísticas com a matriz de
17 numeradores de parentesco (**A**) e a matriz híbrida **H**, que une a matriz **A** com a matriz
18 de parentesco genômico (**G**). Para comparação da eficiência da inclusão de informação
19 genômica nas análises foram utilizadas a acurácia teórica dos valores genéticos,
20 correlação de Pearson entre valores genéticos preditos e correlação de rank de

DOI: 00000000000000000000

*Author for correspondence

Received for publication 00/00/0000; approved on 00/00/0000

¹Parte da Tese do primeiro autor, apresentado ao Curso de Pós-graduação em Ciência Animal – Universidade Federal do Piauí/UFPI

²Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, Centro de Ciências Agrárias, *Campus* Ministro Petrônio Portella, Universidade Federal do Piauí, Tersina-PI, Brasil, tatianaana@hotmail.com

³Departamento de Zootecnia, Centro de Ciências Agrárias, *Campus* Ministro Petrônio Portella, Universidade Federal do Piauí, Tersina-PI, Brasil, sarmento@ufpi.edu.br

21 Spearman. As estimativas de herdabilidade obtidas com uso das matrizes **A** e **H**,
22 respectivamente, variaram de $0,11 \pm 0,07$ a $0,38 \pm 0,08$. As correlações genéticas
23 variaram de $-0,65 \pm 0,31$ a $0,59 \pm 0,19$, com uso da matriz **A**, e de $-0,42 \pm 0,30$ a $0,57 \pm$
24 $0,16$ com uso da matriz **H**. Os ganhos em acurácia de predição de valor genético
25 variaram de 2,17 a 42,86% com inclusão de informação genômica nas análises. A
26 seleção para as características em estudo com inclusão de informação genômica será
27 favorável, principalmente para RV e PT. Mais informações são necessárias para o
28 melhor entendimento da relação genética entre resistência a verminose e tamanho
29 corporal em ovinos Santa Inês. A avaliação genética para as características em estudo
30 foi mais eficiente com uso de informação genômica.

31 **Palavras-chave:** Acurácia. Altura da garupa. Parâmetros genéticos. ssGBLUP.
32 Verminose.

33 **ABSTRACT** - The objective of this study was to perform the genetic evaluation of
34 Santa Inês sheep for resistance to gastrointestinal nematode infection and body size
35 using different relationship matrices to assess the efficiency of using genomic
36 information in the analyses. There were 1,637 animals in the pedigree file and 500, 980,
37 and 980 records of resistance to gastrointestinal nematode infection (RGNI), thoracic
38 depth (TD), and rump height (RH), respectively. The genomic data consisted of 42,748
39 SNPs and 388 samples genotyped with the OvineSNP50 BeadChip (Illumina Inc.). The
40 (co)variance components were estimated using an animal model via Bayesian inference,
41 in single- and multi-trait analyses with both the numerator relationship matrix (**A**) and
42 the hybrid matrix **H**, which blends the **A** matrix with the genomic relationship matrix
43 (**G**). The theoretical accuracies of estimated breeding values, Pearson correlation
44 between breeding values estimated including or not genomic information, and
45 Spearman rank correlation were used to compare the feasibility of incorporating

46 genomic information in the analyses. The heritability estimates obtained using the **A**
47 and **H** matrices, respectively, ranged from 0.11 ± 0.07 to 0.38 ± 0.08 . The estimates of
48 genetic correlation ranged from -0.65 ± 0.31 to 0.59 ± 0.19 , using **A**, and from $-0.42 \pm$
49 0.30 to 0.57 ± 0.16 using **H**. The gains in accuracy of estimated breeding values ranged
50 from 2.17 to 42.86% with the inclusion of genomic information in the analyses. The
51 inclusion of genomic information will benefit the selection for the traits in study,
52 especially RGNI and TD. More information is necessary to improve the understanding
53 on the genetic relationship between resistance to nematode infection and body size in
54 Santa Inês sheep. The genetic evaluation for the evaluated traits was more efficient
55 when genomic information was included in the analyses.

56 **Key words:** Accuracy. Rump height. Genetic parameters. ssGBLUP. Worm infection.

57 INTRODUÇÃO

58 Os endoparasitas gastrintestinais constituem um dos principais entraves para o
59 pleno sucesso da ovinocaprinocultura, pois causam perdas econômicas substanciais em
60 nível de produção, devido aos altos custos com tratamentos anti-helmínticos, além do
61 atraso no desenvolvimento corporal e mortalidade de animais severamente afetados
62 (YOSHIHARA; MINHO; YAMAMURA, 2013).

63 As estratégias de controle de nematoides gastrintestinais dependem
64 principalmente dos tratamentos com anti-helmínticos, os quais geram despesas com
65 aquisição dos medicamentos e aumento de mão-de-obra. Além disso, esses
66 medicamentos podem deixar resíduos na carne e leite, e estão sujeitos à aquisição de
67 resistência por parte dos vermes aos princípios ativos (ZVINOROVA *et al.*, 2016). Em
68 virtude da disseminação de endoparasitas resistentes aos fármacos, pesquisadores e
69 produtores têm buscado alternativas para minimizar o efeito dos nematoides
70 gastrintestinais nos sistemas de produção (AMARANTE; SALES, 2007). Neste

71 contexto, a seleção de animais resistentes surge como uma das principais alternativas
72 (MILLER; HOROHOV, 2006).

73 A resistência a nematoides gastrintestinais é de difícil mensuração, assim, seu
74 estudo é realizado por meio de características que indicam infecção por vermes, por
75 exemplo, a coloração da mucosa conjuntiva, número de ovos por grama de fezes
76 (AMARILHO-SILVEIRA *et al.*, 2015) e escore da condição corporal (CORNELIUS;
77 JACOBSON; BESIER, 2014). Uma alternativa para quantificar o efeito dessas três
78 características conjuntamente consiste na composição da característica resistência a
79 nematoides gastrintestinais (verminose), por meio da lógica *Fuzzy*, com utilização de
80 inteligência computacional (CASTRO *et al.*, 2018).

81 Além da identificação de indivíduos resistentes a parasitas, outro aspecto
82 importante é a avaliação da relação entre resistência parasitária e características
83 produtivas. Para avaliar o impacto de infecções parasitárias, por exemplo, sobre
84 desenvolvimento corporal de animais de produção em condições naturais de criação,
85 uma opção é a estimação de componentes de (co)variância e correlações genéticas entre
86 características que indicam desenvolvimento corporal e características que indicam
87 nível de infecção parasitária (STEAR *et al.*, 2003). Assim, a investigação da relação
88 entre características como profundidade torácica e altura da garupa, e resistência a
89 nematoides gastrintestinais, em ovinos, pode auxiliar na seleção para resistência a
90 infecções com base no tamanho corporal, que apresenta mais fácil mensuração.

91 Para realizar a seleção de animais geneticamente superiores é imprescindível a
92 obtenção de estimativas acuradas de parâmetros genéticos para as características de
93 interesse (AGUIRRE *et al.*, 2016). Logo, para obtenção de estimativas de parâmetros
94 genéticos mais confiáveis, podem ser utilizados os modelos multicaracterísticos que
95 adicionam características correlacionadas (GUO *et al.*, 2014). Além disso, a inclusão de

96 informação genômica nas análises contribuirá para melhor estimacão de componentes
97 de variância, parâmetros genéticos e valores genéticos e, assim, favorecerá a seleçã de
98 animais superiores com base em informações mais acuradas (PÉRTILE *et al.*, 2016).

99 Ainda são escassos os estudos sobre a relaçaõ genética entre resistênci a
100 nematoides gastrintestinais e tamanho corporal em ovinos, principalmente com uso de
101 informaçaõ genômica. Em ovinos Santa Inês ainda não há estudos deste tipo. Dessa
102 forma, objetivou-se realizar a estimacão de componentes de (co)variância e parâmetros
103 genéticos, assim como a predicã de valores genéticos para resistênci a nematoides
104 gastrintestinais e tamanho corporal, em ovinos da raça Santa Inês, com uso das matrizes
105 de parentesco tradicional (**A**) e da matriz **H**, que combina a matriz **A** com a matriz de
106 parentesco genômico (**G**), para avaliar a eficiênci da inclusã da informaçaõ genômica
107 na avaliaçaõ genética para as características em estudo.

108 MATERIAL E MÉTODOS

109 Os dados utilizados no estudo pertencem ao projeto Métodos tradicionais e
110 genômicos aplicados ao melhoramento genético de ovinos para resistênci a verminose,
111 cadastrado no CNPq: 303996/2016-1 e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de
112 Animais (CEUA/UFPI) nº 414/17, da Universidade Federal do Piauí, que integra o
113 Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Ciência Animal (INCT-CA) do CNPq,
114 coordenado pela Universidade Federal de Viçosa.

115 Populaçaõ amostrada

116 Foram utilizadas informações de 1.637 ovinos da raça Santa Inês incluídos na
117 matriz de parentesco com base no *pedigree*. No total, 206 indivíduos aparecem como
118 pais e 713 aparecem como mães, em um *pedigree* com profundidade de oito gerações.
119 No *pedigree* completo, 933 indivíduos tinham informaçaõ de pai e mãe, 40 animais
120 tinham apenas mãe conhecida e 664 não tinham informaçaõ de pai ou mãe. Os dados

121 foram coletados em 18 rebanhos localizados na subregião Meio-Norte do Brasil
122 (estados do Piauí e Maranhão), em animais registrados junto à Associação Brasileira de
123 Criadores de Ovinos (ARCO) ou pertencentes ao núcleo de conservação de caprinos e
124 ovinos da Embrapa Meio-Norte (Campo Maior, Piauí), entre os anos 2012 e 2018. Os
125 animais utilizados no estudo eram criados em sistema semi-intensivo, recebendo
126 suplementação nutricional em época de escassez de pastagem.

127 **Dados fenotípicos**

128 A combinação dos valores de grau de coloração da mucosa conjuntiva (escore
129 FAMACHA), escore de condição corporal (ECC) e contagem de ovos por grama de
130 fezes (OPG) foi utilizada para gerar uma nota que varia de 0 a 10 (escala contínua), que
131 representa a resistência a infecção por nematoides gastrintestinais (verminose),
132 representada pela sigla RV, para cada animal analisado. Esta nota foi calculada com
133 auxílio do *software* CAPRIOVI (<https://easii.ufpi.br/capriovi>) (SARMENTO *et al.*,
134 2017). Os valores de OPG foram utilizados na escala real (não transformados) da
135 contagem de ovos por grama de fezes para o cálculo de RV. Apenas animais que
136 possuíam informações para escore FAMACHA, ECC e OPG em uma coleta realizada
137 na mesma data foram utilizados para gerar os valores de RV. Assumiu-se que quanto
138 maior a nota de RV, maior a resistência do animal a nematoides gastrintestinais.

139 As amostras de fezes para contagem de OPG foram coletadas diretamente da
140 ampola retal dos animais, com uso de sacos plásticos nos quais ficavam armazenadas,
141 após a retirada do ar de dentro da embalagem. Durante a coleta nas fazendas, as
142 amostras eram acondicionadas em caixas isopor, que continham gelo artificial rígido
143 reutilizável, nas quais eram transportadas até o laboratório para a realização da
144 contagem no mesmo dia da coleta, ou na manhã do dia seguinte, no máximo 24 horas
145 após a coleta das fezes. As amostras que ficavam para contagem no dia seguinte eram

146 acondicionadas em geladeira, em temperatura de 2 a 8°C, para evitar o congelamento
147 das fezes e larvas, assim como a eclosão dos ovos para larva. A avaliação parasitológica
148 foi realizada com a contagem de OPG adotando-se os procedimentos de acordo com
149 Ueno e Gonçalves (1998).

150 A mensuração da coloração da mucosa conjuntiva ocular foi realizada de acordo
151 com o método FAMACHA[®], com atribuição de notas de 1 a 5, em que 1 – vermelho
152 robusto, 2 – vermelho rosado, 3 – rosa, 4 – rosa pálido e 5 – branco (VAN WYK;
153 MALAN; BATH, 1997). O escore da condição corporal (ECC) foi avaliado atribuindo
154 valores em uma escala de 1 a 5, de acordo com a metodologia utilizada por McManus *et*
155 *al.* (2010), que consiste na avaliação visual e palpação com os dedos na região lombar,
156 localizando as apófises espinhosa e transversal. O processo teve por base a detecção de
157 deposição de gordura e músculo, com o valor 1 correspondendo a animal muito magro e
158 o 5 a animal com sinais de obesidade.

159 O tamanho corporal dos animais foi utilizado para verificar sua relação com a
160 resistência a nematoides gastrintestinais. As seguintes medidas foram obtidas com uso
161 de fita métrica graduada em centímetros, enquanto os animais estavam em superfície
162 plana, parados e em posição adequada: altura da garupa (AG), medida do solo à
163 tuberosidade sacral do ílio; e profundidade torácica (PT), calculada como a diferença
164 entre a altura da cernelha (distância vertical do ponto mais alto da região escapular até o
165 solo) e a altura da pata (distância da parte ventral do esterno até o solo).

166 **Dados genômicos**

167 Foram coletadas amostras de sangue de todos os indivíduos, diretamente da veia
168 jugular, após a realização da higienização da região com álcool iodado, com auxílio de
169 agulha acoplada em tubos a vácuo contendo anticoagulante EDTA. As amostras de
170 sangue foram utilizadas para realizar a extração do DNA.

171 A extração do DNA foi realizada com o Kit da Qiagen DNeasy *Blood & Tissue*,
172 seguindo o protocolo estabelecido pelo fabricante. Após a extração de DNA, foi
173 verificada a qualidade em gel de agarose a 1%, em tampão SB 1x, por 60 minutos a
174 60V. Os géis foram posteriormente visualizados e registrados em fotodocumentador L-
175 PIX (Loccus Biotecnologia, Cotia, SP, Brazil). A quantificação do DNA foi realizada
176 por meio de Fluorespectofotômetro NanoDrop 3300, com o kit Intercalante
177 AccueBlue[®] Broad Range dsDNA (Biotium Inc., Fremont, CA, EUA). O DNA obtido
178 após extração foi estocado em freezer a -20°C até o envio para genotipagem.

179 A genotipagem de 389 animais foi realizada com o chip de alta densidade *Ovine*
180 *SNP50 BeadChip* (Illumina Inc., San Diego, CA, EUA), que contém 54.241 SNPs
181 uniformemente espaçados nos cromossomos do genoma ovino. Neste estudo, as
182 coordenadas cromossômicas para cada SNP foram obtidas a partir do assembly do
183 genoma ovino Oar_v4.0.

184 **Edição e controle de qualidade dos dados fenotípicos e genômicos**

185 O procedimento para edição e consistência dos dados fenotípicos foi realizado
186 com utilização do software SAS (versão 9.0). Foram mantidos para as análises apenas
187 animais com informação de ano de nascimento, fazenda, sexo e idade no dia da coleta,
188 pertencentes a grupos contemporâneos com no mínimo dois animais. Após a análise de
189 consistência, foram mantidos 500, 980 e 980 indivíduos com informações,
190 respectivamente, para RV, PT e AG.

191 Os animais foram designados em grupos de contemporâneos constituídos pelos
192 efeitos de sexo (1 = macho e 2 = fêmea), período de coleta (1 = coletas realizadas de
193 janeiro a maio – estação chuvosa; e 2 = coletas realizadas de junho a dezembro –
194 estação seca), ano de coleta (2012, 2013, 2014, 2017 e 2018) e fazenda (1 a 18). A idade

195 do animal no momento da coleta foi utilizada como co-variável (efeito linear). Foram
196 consideradas informações coletadas em animais com no mínimo seis meses de idade.

197 O controle de qualidade dos dados genômicos foi realizado com uso do software
198 PREGSF90 (MISZTAL *et al.*, 2018). Foram removidos SNPs localizados em posições
199 genômicas desconhecidas ($n = 682$), ou em cromossomos sexuais ($n = 1.472$) e DNA
200 mitocondrial ($n = 3$). Além disso, foram removidos marcadores com *Minor Allele*
201 *Frequency* (MAF) $< 0,05$ ($n = 5.009$), *Call Rate* $< 0,95$ ($n = 4.319$) e em desvio do
202 equilíbrio de Hardy-Weinberg ($P < 10^{-6}$, $n = 8$). No controle de qualidade para as
203 amostras, foi eliminada uma amostra com *Call Rate* $< 0,90$. Após o controle de
204 qualidade restaram para as análises 42.748 SNPs e 388 amostras (indivíduos
205 genotipados).

206 **Análises estatísticas**

207 Os componentes de (co)variância e os parâmetros genéticos, sob modelo animal
208 tradicional e genômico, foram estimados em diferentes cenários, isto é, com uso da
209 matriz **A** (sem informação genômica) e com uso da matriz **H** (com inclusão de
210 informação genômica), em análises unicaracterísticas e multicaracterísticas, por meio de
211 inferência Bayesiana. Foi utilizado o programa GIBBS1F90 (MISZTAL *et al.*, 2018)
212 para todas as análises. As análises multicaracterísticas foram realizadas com todas as
213 características simultaneamente, com uso de AG como âncora. Para as estimativas da
214 distribuição *a posteriori* dos componentes de (co)variância e parâmetros genéticos nos
215 diferentes cenários descritos anteriormente foi utilizada uma cadeia de 1.000.000 de
216 ciclos, com descarte inicial de 200.000 (*burn-in*) e intervalo de amostragem a cada 100
217 ciclos, totalizando 8.000 amostras para cada análise, a partir das quais as inferências
218 foram realizadas. As análises das distribuições *a posteriori* foram realizadas com uso do
219 software POSTGIBBSF90 (MISZTAL *et al.*, 2018), que permite análises gráficas para

220 inspeção visual da convergência, teste diagnóstico de Geweke (GEWEKE, 1992) e o
 221 erro de Monte Carlo. Em seguida, os desvios-padrão *a posteriori* foram calculados para
 222 cada estimativa.

223 As abordagens utilizadas para as estimativas de componentes de (co)variância,
 224 parâmetros genéticos e valores genéticos ((G)EBVs) basearam-se na utilização da
 225 matriz de parentesco com informação de *pedigree* (matriz **A**), no modelo animal
 226 tradicional, e na matriz **H**, que associa as informações de *pedigree* (matriz **A**) e de
 227 parentesco genômico (matriz **G**), com uso de um modelo animal genômico em passo
 228 único (*Single-step* GBLUP) proposto por Aguilar *et al.* (2010), Legarra, Aguilar e
 229 Misztal (2009) e Misztal, Legarra e Aguilar (2009).

230 Os componentes de (co)variância estimados em análises unicaracterísticas
 231 anteriormente foram utilizados como valores iniciais na predição dos valores genéticos,
 232 com uso do software BLUPF90 (MISZTAL *et al.*, 2018).

233 Para as estimativas de componentes de (co)variância e valores genéticos foi
 234 utilizado o modelo:

$$235 \quad y = \mathbf{X}\beta + \mathbf{Z}\alpha + \mathbf{e}$$

236 em que: y é o vetor das observações para cada característica (RV, PT e AG); \mathbf{X} é a
 237 matriz de incidência dos efeitos fixos; β é o vetor de efeitos fixos (grupo contemporâneo
 238 e idade como co-variável); \mathbf{Z} é a matriz de incidência dos efeitos genéticos aditivos
 239 diretos; α é o vetor de efeitos genéticos aditivos, com $\alpha \sim N(0, \mathbf{A}\sigma_a^2)$, na abordagem
 240 baseada no *pedigree*, e $\alpha \sim N(0, \mathbf{H}\sigma_a^2)$, na abordagem genômica, em que σ_a^2 é a
 241 variância genética aditiva, \mathbf{H} é a matriz de parentesco que combina a informações de
 242 *pedigree* e genômicas; e e é o vetor de efeitos residuais, com $e \sim N(0, \mathbf{I}\sigma_e^2)$.

243 Para as análises multicaracterísticas, a estrutura de (co)variância entre as
 244 características foi modelada como:

245
$$\text{Var} \begin{bmatrix} \alpha \\ e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{A} \otimes \mathbf{G}_0 & 0 \\ 0 & \mathbf{I} \otimes \mathbf{R}_0 \end{bmatrix}$$

246 onde:

247
$$\mathbf{G}_0 = \begin{bmatrix} \sigma_{\alpha 1}^2 & \sigma_{\alpha 1 \alpha 2} & \sigma_{\alpha 1 \alpha 3} \\ & \sigma_{\alpha 2}^2 & \sigma_{\alpha 2 \alpha 3} \\ \text{simétrico} & & \sigma_{\alpha 3}^2 \end{bmatrix}$$

248 é a matriz de (co)variância entre as características devido aos efeitos genéticos aditivos
249 de animal; \mathbf{A} é a matriz de relacionamento genético aditivo; e

250
$$\mathbf{R}_0 = \begin{bmatrix} \sigma_{e 1}^2 & \sigma_{e 1 e 2} & \sigma_{e 1 e 3} \\ & \sigma_{e 2}^2 & \sigma_{e 2 e 3} \\ \text{simétrico} & & \sigma_{e 3}^2 \end{bmatrix}$$

251 é a matriz de (co)variância entre as características devido aos efeitos residuais.

252 Com uso dos modelos descritos acima, a informação genômica foi incorporada
253 utilizando o método ssGBLUP, que substitui a inversa da matriz tradicional (\mathbf{A}) pela
254 inversa da matriz \mathbf{H} .

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

256
$$\mathbf{H}^{-1} = \mathbf{A}^{-1} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \mathbf{G}^{-1} - \mathbf{A}_{22}^{-1} \end{bmatrix}$$

257 em que: \mathbf{A}^{-1} é a inversa da matriz de parentesco baseada na informação de *pedigree*, \mathbf{G}^{-1}
258 é a inversa da matriz de parentesco genômico e \mathbf{A}_{22}^{-1} é a inversa da matriz de parentesco
259 baseada no *pedigree* para animais genotipados.

260 Para o cálculo da matriz \mathbf{G} foram utilizados α (0,95) e β (0,05), que são as escalas
261 usadas como padrão do programa PREGSF90 (MISZTAL *et al.*, 2018) para criar uma
262 matriz \mathbf{G} ponderada como $0,95\mathbf{G}_0 + 0,05\mathbf{A}_{22}$, que serve para evitar problemas de
263 singularidade. As frequências alélicas calculadas a partir dos genótipos foram utilizadas
264 para a construção da matriz \mathbf{G} . As médias dos elementos da diagonal (1,002) e fora da
265 diagonal de \mathbf{G} (0,017) foram idênticas àquelas da matriz \mathbf{A}_{22} , como exigido para evitar

266 viés nas estimativas de (co)variância e valores genéticos (CHEN *et al.*, 2011;
 267 MISZTAL *et al.*, 2018). A matriz \mathbf{G}_0 pode ser descrita como mostrado por VanRaden
 268 (2008), da seguinte forma:

$$269 \quad \mathbf{G}_0 = \frac{(\mathbf{M} - \mathbf{P})(\mathbf{M} - \mathbf{P})'}{2 \sum_{j=1}^m p_j(1 - p_j)}$$

270 onde: \mathbf{M} é uma matriz com m colunas (m = total de marcadores) e n linhas (n = total de
 271 animais genotipados), que especifica quais alelos do marcador cada indivíduo herdou; e
 272 \mathbf{P} é uma matriz que contém a frequência do segundo alelo (p_j), expressa como $2p_j$. \mathbf{M}_{ij} é
 273 assumido como 0 se o genótipo do indivíduo i para o SNP j for homocigoto para o
 274 primeiro alelo, 1 se o genótipo é heterocigoto, e 2 se o genótipo é homocigoto para o
 275 segundo alelo.

276 As acurácias dos valores genéticos para análises uni e multicaracterísticas, com
 277 uso das matrizes de parentesco \mathbf{A} e \mathbf{H} , foram calculadas de forma teórica. O cálculo foi
 278 realizado com base nos erros padrão da predição (*Standard Error of Prediction* – SEP)
 279 estimados a partir da inversa das equações de modelos mistos, de acordo com a equação
 280 proposta pela *Beef Improvement Federation* (BIF, 2018), como segue:

$$281 \quad Acc_{ij} = 1 - \sqrt{\frac{PEV_{ij}}{\sigma_{a_j}^2}}$$

282 em que: $PEV_{ij} = SEP_{ij}^2$, de modo que SEP é o erro padrão de predição liberado na saída
 283 do programa BLUPF90 para o valor genético (genômico) estimado ((G)EBV) do animal
 284 i para a característica j e $\sigma_{a_j}^2$ é a variância genética aditiva da característica j .

285 As correlações de Pearson entre os (G)EBVs obtidos com uso dos diferentes
 286 métodos em estudo foram calculadas. As alterações nas classificações dos animais com
 287 base nos valores genéticos preditos por meio dos dois métodos foram avaliadas com
 288 base na correlação de Spearman entre os valores genéticos (EBV) e os valores

289 genômicos (GEBVs) obtidos em análises unicaracterísticas. A correlação de Spearman é
 290 dada como:

$$291 \quad \rho = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n d_i^2}{n(n^2 - 1)}$$

292 em que: ρ é o Coeficiente de Correlação de Spearman; d_i^2 é o quadrado da diferença
 293 entre as ordenações; e n é o número de pares de ordenações.

294 RESULTADOS E DISCUSSÃO

295 A estatística descritiva para as características em estudo é apresentada na Tabela
 296 1. Os valores para AG e PT são condizentes com aqueles reportados na literatura para
 297 ovinos adultos da raça Santa Inês. Para AG, Costa Júnior *et al.* (2006) relataram média
 298 de $72,8 \pm 7,0$ cm, Biagiotti *et al.* (2013) encontraram média de $71,37 \pm 4,91$ cm e Sena
 299 *et al.* (2016) obtiveram valor médio de $75,89 \pm 3,69$ cm. Para PT, Sena *et al.* (2016)
 300 encontraram valor médio de $34,66 \pm 4,91$ cm. O maior coeficiente de variação foi
 301 observado para RV, pois esta característica está mais sujeita às variações ambientais em
 302 relação às características de tamanho corporal.

303 **Tabela 1** - Estatística descritiva para dados de resistência a nematoides gastrintestinais
 304 (RV), Profundidade Torácica (PT) e Altura da Garupa (AG) em ovinos Santa Inês

Característica (unidade de medida)	N	Média	DP	CV	Mínimo	Máximo
RV (nota)	500	5,65	2,15	37,98	1,94	8,05
PT (cm)	980	34,67	3,19	9,19	24,00	48,50
AG (cm)	980	75,56	3,79	5,01	61,00	92,00

305 DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação.

306

307 As estimativas dos componentes de variância diferiram quanto ao modelo
 308 utilizado, em ambos os cenários (com e sem inclusão de informação genômica). Apenas
 309 para RV houve diminuição nas estimativas de variância genética aditiva em modelos
 310 multicaracterísticas nos dois cenários (Tabela 2). Esta diminuição nas estimativas para

311 RV provavelmente se deve à menor quantidade de dados para esta característica em
312 relação às demais características avaliadas.

313 **Tabela 2** - Estimativas de componentes de variância e herdabilidade para resistência a
314 nematoides gastrintestinais e tamanho corporal em ovinos da raça Santa Inês com uso
315 de diferentes matrizes de parentesco

Característica	UNI			MULTI		
	σ_a^2	σ_e^2	$h^2 \pm DPP$	σ_a^2	σ_e^2	$h^2 \pm DPP$
A						
RV	0,52	2,74	0,16 ± 0,08	0,38	2,89	0,12 ± 0,07
PT (cm)	0,84	6,85	0,11 ± 0,07	1,14	6,66	0,15 ± 0,06
AG (cm)	2,91	7,27	0,28 ± 0,08	3,26	7,12	0,31 ± 0,08
H						
RV	0,88	2,43	0,26 ± 0,09	0,70	2,63	0,21 ± 0,08
PT (cm)	1,59	6,20	0,20 ± 0,08	1,73	6,17	0,22 ± 0,08
AG (cm)	3,85	6,49	0,37 ± 0,08	4,05	6,47	0,38 ± 0,08

316 RV: resistência a nematoides gastrintestinais; PT: profundidade torácica; AG: altura da
317 garupa; UNI: análise unicaracterística; MULTI: análise multicaracterística; σ_a^2 : variância
318 genética aditiva; σ_e^2 : variância residual; h^2 : herdabilidade; DPP: desvio padrão *a*
319 *posteriori*; **A**: matriz de parentesco tradicional; **H**: matriz genômica combinada com a
320 matriz de parentesco tradicional.
321

322 As variâncias genéticas aditivas foram superiores ao incluir informações
323 genômicas nas análises uni e multicaracterísticas para todas as características. Foi
324 observada diminuição nas estimativas de variância ambiental em todos os cenários com
325 inclusão de informação genômica, para todas as características.

326 Comparada com a matriz de parentesco tradicional (**A**), a matriz genômica
327 descreve o parentesco entre os indivíduos de maneira mais precisa, o que resulta na
328 estimativa mais acurada de componentes de variância (VEERKAMP *et al.*, 2011). Com
329 a utilização de informação genômica na avaliação genética de características que
330 dispõem de poucas observações, é esperado que seja detectada maior proporção de
331 variância genética aditiva devido à correção da matriz **A** (KLUSKA *et al.*, 2018).
332 Assim, é esperado que haja redução das estimativas de variância ambiental para todas as
333 características ao incluir informação genômica nos modelos uni e multicaracterísticas,

334 indicando melhor ajuste do modelo e habilidade em diferenciar geneticamente os
335 melhores animais, além de melhor estimação de parâmetros genéticos.

336 As estimativas de herdabilidade (h^2) neste estudo foram classificadas como baixa
337 ($<0,20$), moderada ($0,20$ a $0,40$) e alta ($>0,40$). Para a característica RV, as estimativas
338 de herdabilidade foram baixas ao utilizar a matriz **A**, com valores de $0,16 \pm 0,08$, para o
339 modelo unicaracterístico, e de $0,12 \pm 0,07$, para o modelo multicaracterístico. A menor
340 estimativa obtida na análise multicaracterística em relação à unicaracterística
341 provavelmente é explicada pela menor quantidade de informação para RV em relação às
342 demais características. Esses valores sugerem que a seleção direta para a característica
343 resistência a nematoides gastrintestinais como formulada neste estudo seria pouco
344 vantajosa se a estimação dos componentes de variância for realizada apenas com base
345 no fenótipo e *pedigree*. Por outro lado, as estimativas de moderada magnitude obtidas
346 nas análises com inclusão de informação genômica mostram que a seleção para RV é
347 viável. Assim, é recomendado o uso de informações genômicas, se possível, para
348 melhor estimação de componentes de variância para RV. De acordo com Guimarães *et*
349 *al.* (2009), as características com herdabilidades baixas são as que mais se beneficiam
350 com o uso das informações de marcadores moleculares. De modo geral, as estimativas
351 de herdabilidade para características que indicam resistência a endoparasitas, em ovinos,
352 apresentam grande amplitude, pois dependem tanto da espécie de nematoides, quanto da
353 raça em estudo, além de fatores ambientais e metodológicos (MCMANUS *et al.*, 2014).

354 Pollot *et al.* (2004) relataram estimativas de herdabilidade para contagem de ovos
355 por gramas de fezes (OPG), transformada por raiz cúbica, entre $0,20$ e $0,65$, em ovinos
356 da raça Merino. Em ovinos Santa Inês submetidos a diferentes desafios, Lôbo *et al.*
357 (2009) observaram h^2 para OPG ($(OPG+1)^{-0.3}$) entre $0,01$ e $0,52$. Em ovinos Santa Inês
358 naturalmente infectados, Berton *et al.* (2017) e Oliveira *et al.* (2018) relataram h^2 de

359 0,11 ± 0,08 e 0,19 ± 0,03, respectivamente, para OPG (em escala logarítmica). Para
360 OPG sem transformação, em ovinos Merino, Matebesi-Ranthimo *et al.* (2014) relataram
361 estimativa de herdabilidade de 0,10 ± 0,02, enquanto Mpetile *et al.* (2015) obtiveram h²
362 de 0,06 ± 0,03. Para escore FAMACHA, em ovinos da África do Sul, Riley e Van Wyk
363 (2009) relataram herdabilidade entre 0,06 ± 0,04 e 0,24 ± 0,05 (Merino), enquanto que
364 Snyman e Fisher (2019) relataram estimativas de 0,29 ± 0,05 (Dohne Merino). Em
365 ovinos da raça Santa Inês, Berton *et al.* (2017) e Oliveira *et al.* (2018) relataram h² de
366 0,35 ± 0,08 e 0,21 ± 0,04, respectivamente, para escore FAMACHA. As estimativas de
367 herdabilidade para escore de condição corporal na avaliação de resistência parasitária,
368 em ovinos, variam de 0,17 ± 0,05 a 0,33 ± 0,08 (RILEY; VAN WYK, 2009), 0,09 ± 0,04
369 a 0,29 ± 0,05 (SNYMAN; FISHER, 2019) e 0,31 ± 0,07 (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

370 Para profundidade torácica (PT), as estimativas de herdabilidade obtidas no
371 presente estudo foram baixas ao utilizar a matriz de parentesco tradicional, nos dois
372 cenários. Por outro lado, com uso de informações genômicas, as estimativas de
373 herdabilidade para PT apresentaram magnitude moderada, em ambos os cenários
374 (Tabela 2). A seleção para PT também será favorecida com a inclusão de informação
375 genômica. Sena *et al.* (2016) relataram estimativas de herdabilidade de 0,20 e 0,21 para
376 profundidade torácica em ovinos da raça Santa Inês (n = 703), com uso de modelos uni
377 e bi-características, respectivamente. Janssens e Vandepitte (2004) relataram estimativas
378 de herdabilidade para profundidade corporal de 0,26, 0,44 e 0,34, em ovinos das raças
379 Bleu du Maine (n = 756), Suffolk (n = 1.153) e Texel (n = 5.232), respectivamente.

380 Em relação à característica AG, as estimativas de herdabilidade no presente
381 estudo foram moderadas, variando de 0,28 ± 0,08, na análise unicaracterística com uso
382 da matriz **A**, a 0,38 ± 0,08, em análise multicaracterística com uso da matriz **H**. Esses
383 resultados sugerem que a resposta à seleção direta para AG promoverá ganhos

384 satisfatórios independente da inclusão de informação genômica. Características de
385 conformação corporal, como altura, em ovinos de corte, normalmente apresentam
386 estimativas de herdabilidade direta que variam de moderada a alta (JANSSENS;
387 VANDEPITTE, 2004; GUTIÉRREZ-GIL *et al.*, 2011). Por conta disso, o
388 melhoramento genético dessas características pode ser realizado de forma eficiente por
389 meio dos métodos clássicos de melhoramento genético. Contudo, estudos que utilizam
390 informação oriunda de marcadores moleculares podem gerar informações que, no
391 futuro, podem ser incorporadas em avaliações genéticas e índices de seleção
392 (GUTIÉRREZ-GIL *et al.*, 2011). Além disso, a inclusão de informação genômica
393 permite a detecção de maior proporção de variância genética aditiva, como mencionado
394 anteriormente e, conseqüentemente, proporciona estimativas mais acuradas de valor
395 genético, inclusive para características com herdabilidade moderada ou alta.

396 Com o aumento observado nas estimativas de herdabilidade nos cenários em que
397 houve inclusão de informação genômica, fica evidente a vantagem da utilização de
398 dados genômicos na avaliação das características em estudo, principalmente aquelas que
399 apresentaram baixa herdabilidade. A eficiência de métodos tradicionais de seleção
400 diminui em características de baixa herdabilidade, ou que apresentam difícil
401 mensuração de forma acurada e rápida em grande número de animais, como por
402 exemplo, a resistência a doenças (CALUS *et al.*, 2008; EGGEN, 2014). Deste modo, a
403 seleção direta para aumento da resistência a nematoides gastrintestinais, com base na
404 característica RV proposta neste estudo, será mais eficiente quando realizada com a
405 inclusão de dados genômicos, por possibilitar estimação de maior variabilidade
406 genética, o que também é importante para investigar os genes que afetam as
407 características ligadas à resistência a nematoides gastrintestinais.

408 As estimativas de correlação genética entre as características em estudo variaram
 409 de baixa a moderada magnitude (Tabela 3). Para interpretação dos resultados, as
 410 correlações genéticas foram consideradas como baixa (<0,60), moderada (0,60 a 0,80) e
 411 alta (>0,80). As estimativas de correlação genética entre RV e as características
 412 indicadoras de tamanho corporal foram antagônicas e moderadas, quando foi utilizada a
 413 matriz **A**. Com a utilização da matriz **H**, a correlação genética entre RV e AG também
 414 apresentou antagonismo, no entanto com magnitude baixa. A correlação genética entre
 415 RV e PT obtida com uso de informação genômica apresentou alteração na magnitude e
 416 direção. Provavelmente, a correção no parentesco que é proporcionada pelo uso de
 417 informação genômica foi responsável por essa alteração nas estimativas de correlação
 418 genética entre RV e PT. No entanto, com base no desvio padrão da correlação entre RV
 419 e PT, pode ser observado que estas características podem apresentar antagonismo
 420 inclusive com a inclusão de informação genômica nas análises para o rebanho avaliado
 421 neste estudo.

422 **Tabela 3** - Correlações genéticas entre resistência a nematoides gastrintestinais e
 423 características de tamanho corporal em ovinos da raça Santa Inês com uso de diferentes
 424 matrizes de parentesco

Característica	PT (cm) \pm DPP	AG (cm) \pm DPP
A		
RV	-0,65 \pm 0,31	-0,64 \pm 0,22
PT (cm)		0,59 \pm 0,19
H		
RV	0,04 \pm 0,35	-0,42 \pm 0,30
PT (cm)		0,57 \pm 0,16

425 RV: resistência a nematoides gastrintestinais; PT: profundidade torácica; AG: altura da
 426 garupa; DPP: desvio padrão *a posteriori*; **A**: matriz de numeradores do coeficiente de
 427 parentesco; **H**: matriz genômica combinada com a matriz de parentesco tradicional.
 428

429 Os valores antagônicos das estimativas de correlação genética entre RV e AG, na
 430 população em estudo, obtidos nos dois cenários sugerem que ovinos da raça Santa Inês
 431 mais altos tendem a apresentar redução na resistência a infecção por nematoides. Aliado
 432 a isso, a correlação entre RV e PT com uso da matriz **H** (0,04 \pm 0,35) sugere que é

433 quase neutro o efeito dos genes envolvidos no desenvolvimento torácico e sobre a
434 resistência às infecções gastrintestinais. Este resultado serve para ressaltar a importância
435 da utilização de informação genômica para a estimação de parâmetros genéticos.
436 Contudo, a quantidade de informações da característica RV utilizada no presente estudo
437 foi pequena, inclusive em relação às demais características. Assim, estudos com
438 utilização de mais informações do fenótipo RV são necessários para confirmar a relação
439 genética entre resistência a nematoides gastrintestinais e as características de tamanho
440 corporal avaliadas neste estudo em ovinos Santa Inês.

441 Estimativas de correlação genética entre características indicadoras de resistência
442 parasitária, como contagem de OPG ou escore FAMACHA, e características
443 indicadoras de produção são favoráveis quando negativas (STEAR *et al.*, 2003). Como
444 no presente estudo foi convencionado que maiores valores da característica RV
445 indicariam maior resistência a verminose, apenas a correlação genética entre RV e PT
446 com uso de informação genômica se apresentou favorável, embora próxima a zero.

447 Em um rebanho experimental de ovinos da raça Santa Inês (n = 119) submetido a
448 dois desafios naturais, Lôbo *et al.* (2009) observaram correlações genéticas próximas a
449 zero entre contagem de ovos de *Haemonchus contortus* por gramas de fezes e peso
450 corporal, da desmama aos 550 dias de idade. Estes autores sugeriram que a seleção para
451 aumento da resistência a verminose pode não ter efeito desfavorável no potencial de
452 crescimento de ovinos. Em estudo com ovinos Santa Inês de diferentes rebanhos,
453 Oliveira *et al.* (2018) obtiveram estimativas de correlação genética favoráveis entre peso
454 corporal (n = 2.487) e escore FAMACHA ($-0,40 \pm 0,17$, n = 2.489), contagem de ovos
455 ($\log\text{OPG}+1$) de *H. contortus* ($-0,27 \pm 0,17$, n = 1.569) e escore corporal ($0,84 \pm 0,08$, n
456 = 2.516). Em outro estudo para avaliar a resistência de ovinos Santa Inês a verminoses,

457 Berton *et al.* (2019) obtiveram correlações genéticas favoráveis entre peso adulto (n =
458 1.333), \log_{10} OPG+1 (-0,06, n = 517) e FAMACHA (-0,31, n = 518).

459 No presente estudo, as estimativas de correlação desfavoráveis entre RV e as
460 características de tamanho corporal avaliadas indicam que pode haver influência
461 negativa da seleção para resistência a nematoides gastrintestinais sobre o tamanho
462 corporal de ovinos Santa Inês, ou diminuição na resistência parasitária devido à seleção
463 de animais maiores. Isto é evidenciado pelas estimativas de correlação genética entre
464 RV e AG, em ambos os cenários. Contudo, para melhor entendimento da relação
465 genética entre desenvolvimento com base no tamanho corporal e a característica RV
466 nesta raça, são necessárias mais informações destes fenótipos para mais avaliações. De
467 modo geral, ainda há divergências entre diferentes estudos sobre a relação de resistência
468 parasitária e características indicadoras de desenvolvimento corporal em ovinos.

469 Em estudos com ovinos realizados na Austrália, Nova Zelândia e Estados Unidos
470 da América, alguns autores também observaram correlações genéticas neutras ou
471 desfavoráveis entre resistência a parasitas gastrintestinais e características de
472 desenvolvimento corporal (BISSET *et al.*, 1992; DOUCH *et al.*, 1995; MORRIS *et al.*,
473 2005; NGERE *et al.*, 2018). Nesses estudos, o desenvolvimento corporal foi avaliado
474 com base no peso corporal em diferentes idades. De acordo com Stear *et al.* (2003), uma
475 provável explicação para correlações genéticas desfavoráveis entre características que
476 indicam resistência a verminoses e características de produção é que, sob determinadas
477 circunstâncias, a resposta imune a nematoides gastrintestinais pode ter efeitos deletérios
478 sobre o crescimento corporal de ovinos. Coltman *et al.* (2001) afirmaram que o sinal da
479 correlação genética também pode depender de condições ambientais, de modo que, a
480 abundância de recursos favoráveis à nutrição dos animais e controle sanitário dos

481 rebanhos diminui a incidência de infecções, o que dificulta a generalização e
482 extrapolação de resultados entre diferentes estudos.

483 A maioria dos estudos com ovinos tem mostrado estimativas de correlação
484 genética favorável entre resistência a parasitas gastrintestinais e características de
485 produção (WILLIAMS, 2011; SNYMAN; FISHER, 2019). No entanto, são escassos
486 resultados sobre a relação entre tamanho corporal e resistência parasitária (BÉRÉDOS
487 *et al.*, 2015). Na literatura consultada, apenas Coltman *et al.* (2001) reportaram valores
488 de estimativas de correlação genética entre tamanho corporal e resistência parasitária
489 em pequenos ruminantes. Estes autores obtiveram correlações genéticas favoráveis entre
490 comprimento da perna traseira e OPG (escala logarítmica) que variaram de $-0,31 \pm 0,13$
491 a $-0,22 \pm 0,04$, em ovinos selvagens da raça Soay infectados por *Teladorsagia*
492 *circumcincta*, na Escócia. De acordo com esses autores, a relação genética entre
493 desenvolvimento corporal e resistência parasitária na raça Soay é natural, pois é uma
494 raça selvagem. Portanto, os resultados de Coltman *et al.* (2001) exigem cautela em sua
495 extrapolação para raças domésticas, principalmente aquelas criadas em condições de
496 clima tropical, onde predominam nematoides como *H. contortus*.

497 As raças ovinas domésticas foram submetidas a diferentes processos seletivos ao
498 longo do tempo. De acordo com Coltman *et al.* (2001), esses processos resultaram em
499 fatores que implicaram em inconsistências em correlações genéticas entre resistência
500 parasitária e características produtivas relatadas em diferentes estudos, com raças
501 diferentes ou com uma mesma raça em ambientes diferentes. Greer (2008) afirma que a
502 inconsistência de resultados sobre a relação entre resistência parasitária e produtividade
503 pode ser devida a diferenças nas pressões de seleção relativas aplicadas a características
504 de produção, frequências alélicas em cada população, composição do desafio parasitário

505 ou o ambiente em que as medidas foram coletadas, que podem resultar em variações nos
506 mecanismos de defesa que diferem em seu custo e eficácia no controle de parasitas.

507 Por outro lado, a relação entre características de tamanho corporal em ovinos
508 apresenta consistência entre diferentes trabalhos. No presente estudo, as estimativas de
509 correlação genética entre as características PT e AG, sem inclusão de informação
510 genômica ($0,59 \pm 0,19$) ou incluindo dados genômicos na análise ($0,57 \pm 0,16$) foram
511 favoráveis. Estes valores positivos sugerem que há genes em comum que atuam na
512 expressão dessas duas características, de modo que a seleção para uma resultará em
513 aumento na outra devido ao efeito de pleiotropia. No entanto, a baixa magnitude destas
514 estimativas sugere que a seleção para aumento de profundidade torácica com base no
515 tamanho corporal e vice-versa, na raça Santa Inês, pode ser pouco eficiente.

516 Em outras raças ovinas, as estimativas de correlação genética entre altura corporal
517 e dimensões do tórax variaram de baixa a alta magnitude. Janssens e Vandepitte (2004)
518 relataram estimativas de correlação genética entre profundidade corporal e altura da
519 cernelha de 0,67, 0,59 e 0,53, em ovinos das raças Bleu du Maine, Suffolk e Texel,
520 respectivamente. Neste mesmo trabalho, os autores verificaram correlações genéticas
521 entre altura corporal e circunferência do tórax que variaram de 0,39 a 0,68, assim como
522 estimativas de baixa a moderada magnitude. Estimativas de correlação genética entre
523 altura da garupa e circunferência torácica de 0,46 e $0,38 \pm 0,22$ foram obtidas,
524 respectivamente, por Jafari e Hashemi (2014), em ovinos da raça Makuie, e por
525 Hossein-Zadeh e Ghahremani (2018), em ovinos da raça Moghani.

526 As estimativas de acurácia teórica neste estudo variaram de 0,046, para RV ao
527 utilizar modelo unicaracterística com uso do método BLUP, a 0,188 para AG ao utilizar
528 modelo multicaracterístico com inclusão de informação genômica (Tabela 4). Foram
529 observados ganhos em acurácia para todas as características com uso dos modelos que

530 incluíram informação genômica. Ao avaliarem a acurácia de predição de valor genético
 531 para características de carcaça em bovinos, Gordo *et al.* (2016) e Lee *et al.* (2017)
 532 também observaram superioridade nas estimativas obtidas com uso do método
 533 ssGBLUP em relação ao método BLUP. Esse ganho se deve à correta estimação de
 534 parentesco entre os animais e ao aumento proporcionado na partição das variâncias
 535 quando a informação genômica é incluída nos modelos (CLARK *et al.*, 2012).

536 **Tabela 4** - Estimativas de acurácia média para valores genéticos de ovinos Santa Inês
 537 avaliados para resistência a nematoides gastrintestinais e tamanho corporal com uso de
 538 diferentes matrizes de parentesco em modelos uni e multicaracterísticas

Característica	A		H		GAU(%)	GAM(%)
	UNI	MULT	UNI	MULT		
RV	0,046	0,090	0,073	0,092	36,99	2,17
PT	0,060	0,098	0,105	0,115	42,86	14,78
AG	0,138	0,161	0,174	0,188	20,69	14,36

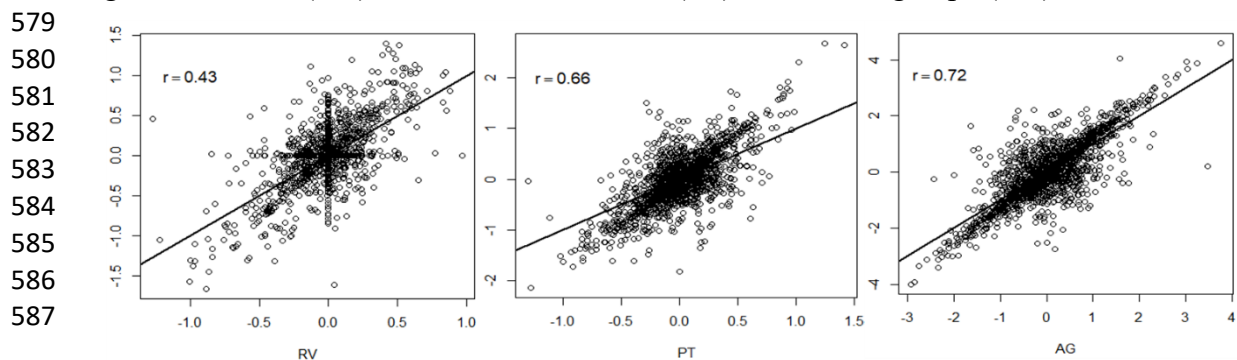
539 RV: resistência a nematoides gastrintestinais; PT: profundidade torácica; AG: altura da
 540 garupa; UNI: análise unicaracterística; MULTI: análise multicaracterística; **A**: matriz de
 541 parentesco tradicional; **H**: matriz genômica combinada com a matriz de parentesco
 542 tradicional; GAU: ganho em acurácia em análises unicaracterística com inclusão de
 543 informação genômica; GAM: ganho em acurácia em análises multicaracterísticas com
 544 inclusão de informação genômica.
 545

546 Jia e Jannink (2012) observaram que a seleção genômica multicaracterística tem
 547 maior acurácia de predição do que a seleção genômica com base em apenas uma
 548 característica quando os fenótipos não estão disponíveis em todos os animais. Com a
 549 utilização de modelos multicaracterísticas é esperado que ocorra aumento na acurácia
 550 dos GEBVs, devido ao uso de informações de características geneticamente
 551 relacionadas (GUO *et al.*, 2014). Isto proporciona a utilização de maior número de
 552 informações para avaliação do potencial genético dos animais e, conseqüentemente,
 553 resulta em valores genéticos mais acurados para as características avaliadas, devido à
 554 redução da variância dos erros de predição (SCHAEFFER, 1984). De acordo com estes
 555 autores, o modelo multicaracterística trará maiores benefícios para características que
 556 apresentam baixa herdabilidade e pequeno número de observações.

557 No presente estudo, foram observadas maiores acurácias nos modelos
 558 multicaracterísticas com inclusão de informação genômica em relação aos modelos
 559 genômicos unicaracterística. Contudo, os maiores ganhos em acurácia ao comparar os
 560 modelos que incluíram informação genômica foram obtidos com uso de modelos
 561 unicaracterística. Os menores ganhos em acurácia com uso de modelo genômico
 562 multicaracterístico foram observados para RV, provavelmente porque esta característica
 563 apresentou correlações antagônicas ou bem próximas a zero com as demais
 564 características. De acordo com Pszczola *et al.* (2013), espera-se que o ganho em
 565 acurácia do valor genético para uma característica com poucas observações seja maior
 566 quando esta é fortemente correlacionada com a característica preditora. No caso da
 567 população avaliada no presente estudo, seria interessante aumentar a quantidade de
 568 informações de RV, assim como o número de animais genotipados. Com isto seria
 569 esperado a obtenção de estimativas de componentes de (co)variância genética aditiva
 570 maiores e mais confiáveis, além de estimativas mais acuradas de (G)EBVs.

571 As correlações de rank entre as classificações dos animais com o uso dos métodos
 572 BLUP e ssGBLUP variaram de baixa a moderada magnitude (Figura 1). Estes
 573 resultados indicam que houve alteração na classificação dos animais de acordo com os
 574 valores genéticos preditos e, assim, divergiram consideravelmente ao adotar o uso de
 575 informações genômicas.

576 **Figura 1** - Dispersão dos valores genéticos preditos e correlação de ordem (r) obtidos
 577 pelos métodos BLUP (eixo x) e ssGBLUP (eixo y) para resistência a nematoides
 578 gastrintestinais (RV), Profundidade torácica (PT) e Altura da garupa (AG)



588 A maior dispersão de valores genéticos foi observada para a característica RV,
589 que apresentou a menor correlação de rank (0,43), indicando que houve menor
590 coincidência entre a classificação dos animais com base nos valores genéticos (EBVs) e
591 os valores genômicos (GEBVs) para esta característica. Entre os animais utilizados para
592 as análises, seis destes apresentaram informação de genótipo e não tinham fenótipo para
593 AG e PT, enquanto para RV, um total de 59 animais genotipados não tinha informação
594 para este fenótipo. De acordo com Kluska *et al.* (2018), em situações em que há animais
595 genotipados sem informação fenotípica e de progênie, o método ssGBLUP aumenta a
596 acurácia das avaliações genéticas e há mudanças nos rankings dos animais em
597 comparação aos resultados com uso do método BLUP. Ainda de acordo com estes
598 autores, isso ocorre porque o método BLUP se baseia apenas na informação de família
599 para o cálculo de valores genéticos, enquanto que o método ssGBLUP utiliza a
600 informação genômica (SNPs) daqueles animais que foram genotipados, mas não têm
601 fenótipo.

602 Os baixos valores de correlação entre as classificações dos animais de acordo com
603 os valores genéticos obtidos com uso dos métodos em estudo, assim como a
604 superioridade das estimativas de acurácia de valor genético observadas com uso do
605 método ssGBLUP reforçam a ideia de que a inclusão de informação genômica para
606 avaliação genética destas características será favorável e, portanto, deve ser utilizada,
607 sempre que possível, para a obtenção de resultados mais confiáveis.

608 Para as características PT e AG, ocorreram menores alterações no ordenamento
609 dos animais com base em seus (G)EBVs, apresentando correlações de 0,66 e 0,72,
610 respectivamente. Assim, observa-se que devido ao fato de que as características PT e
611 AG apresentarem maior número de informações de fenótipo e genótipo que RV, a

612 mudança na classificação com base nas duas predições com os métodos avaliados foi
613 menor, quando comparado ao observado com a característica RV.

614 **CONCLUSÕES**

615 1. As estimativas de componentes de variância para as características em estudo foram
616 favorecidas com a inclusão de informação genômica;

617 2. Os valores de herdabilidade mostraram que a seleção genômica para as características
618 em estudo é mais vantajosa em relação à seleção fenotípica direta, principalmente para
619 resistência a nematoides gastrintestinais e profundidade torácica. As estimativas para
620 altura da garupa mostraram que a seleção direta é viável independente da inclusão de
621 informação genômica;

622 3. As correlações genéticas entre as características em estudo sugerem que a seleção
623 indireta para aumento da resistência com base nas características de tamanho corporal
624 avaliadas não será efetiva. Do mesmo modo, a seleção para aumento de tamanho
625 corporal terá pouca influência ou afetará negativamente a resistência dos animais a
626 infecção por nematoides gastrintestinais;

627 4. A utilização de mais informações fenotípicas e de genótipo é recomendada para o
628 melhor entendimento da relação genética entre a resistência a verminose e tamanho
629 corporal em ovinos da raça Santa Inês;

630 5. Apesar da quantidade limitada de informações fenotípicas e de genótipo utilizadas, a
631 inclusão de informação genômica possibilitou a obtenção de estimativas mais acuradas
632 de valores genéticos, assim como promoveu alteração na classificação dos animais com
633 base em seu mérito genético para os fenótipos avaliados.

634 **AGRADECIMENTO**

635 Os autores gostariam de agradecer às instituições de pesquisa e órgãos
636 financiadores, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e tecnológico

637 (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES),
638 Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Ciência Animal (INCT-CA) e a Fundação
639 de Amparo à Pesquisa do Maranhão (FAPEMA) pelo apoio financeiro que possibilitou
640 a realização deste estudo, por meio de parceria com o Instituto Federal do Maranhão
641 (IFMA).

642 REFERÊNCIAS

- 643 AGUILAR, I. *et al.* Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree,
644 and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of**
645 **Dairy Science**, v. 93, n. 2, p. 743-752, 2010.
- 646 AGUIRRE, E. L. *et al.* Estimation of genetic parameters and genetic changes for
647 growth characteristics of Santa Ines sheep. **Genetics and Molecular Research**, v. 15, n.
648 3, 2016.
- 649 AMARANTE, A. F. T.; SALES, R. O. Controle de endoparasitas dos ovinos: Uma
650 revisão. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 1, n. 2, p. 14-36, 2007.
- 651 AMARILHO-SILVEIRA, F. *et al.* Resistência ovina frente a nematoides
652 gastrintestinais. **Archivos de Zootecnia**, v. 64, p. 1-12, 2015.
- 653 BÉRÉÑOS, C. *et al.* Heterogeneity of genetic architecture of body size traits in a free-
654 living population. **Molecular Ecology**, v. 24, p. 1810-1830, 2015.
- 655 BERTON, M. P. *et al.* Genomic regions and pathways associated with gastrointestinal
656 parasites resistance in Santa Inês breed adapted to tropical climate. **Journal of Animal**
657 **Science and Biotechnology**, v. 8, n. 73, p. 1-16, 2017.
- 658 BERTON, M. P. *et al.* Genetic parameter estimates for gastrointestinal nematode
659 parasite resistance and maternal efficiency indicator traits in Santa Ines breed. **Journal**
660 **Animal Breeding and Genetics**, p. 1-10, 2019.

- 661 BIAGIOTTI, D. *et al.* Caracterização fenotípica de ovinos da raça Santa Inês no Estado
662 do Piauí. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 14, n. 1, p. 29-42, 2013.
- 663 BISSET, S. A. *et al.* Heritability of and genetic correlations among faecal egg counts
664 and productivity traits in Romney sheep, New Zealand. **Journal of Agricultural**
665 **Research**, v. 35, n. 1, p. 51-58, 1992.
- 666 CALUS, M. P. L. *et al.* Accuracy of genomic selection using different methods to
667 define haplotypes. **Genetics**, v. 178, n. 1, p. 553–561, 2008.
- 668 CASTRO, O. C. C. *et al.* Modulo Computacional para Indicação de Tratamento Anti-
669 helmíntico em Caprinos e Ovinos. Escola Regional de Informática do Piauí, p. 1-6,
670 2018.
- 671 CHEN, C. Y. *et al.* Effect of different genomic relationship matrices on accuracy and
672 scale. **Journal of Animal Science**, v. 89, p. 2673-2679, 2011.
- 673 CLARK, S. A. *et al.* The importance of information on relatives for the prediction of
674 genomic breeding values and the implications for the makeup of reference data sets in
675 livestock breeding schemes. **Genetics Selection Evolution**, v. 44, p. 1-9, 2012.
- 676 COLTMAN, D.W. *et al.* Positive genetic correlation between parasite resistance and
677 body size in a free-living ungulate population. **Evolution**, v.55, p.2116-2125, 2001.
- 678 CORNELIUS, M. P.; JACOBSON, C.; BESIER, R. B. Body condition score as a
679 selection tool for targeted selective treatment-based nematode control strategies in
680 Merino ewes. **Veterinary Parasitology**, v. 206, p. 173-181, 2014.
- 681 COSTA JÚNIOR, G. S. *et al.* Caracterização morfométrica de ovinos da raça Santa Inês
682 criados nas microrregiões de Teresina e Campo Maior, Piauí. **Revista Brasileira de**
683 **Zootecnia**, v. 35, n. 6, p. 2260-2267, 2006.

- 684 DOUCH, P. G. C. *et al.* Genetic Factors Affecting Antibody Responses to Four Species
685 of Nematode Parasite in Romney Ewe Lambs. **International Journal for Parasitology**,
686 v. 25, n. 7, p. 823-828, 1995.
- 687 EGGEN, A. The development and application of genomic selection as a new breeding
688 paradigm. **Animal Frontiers**, Illumina Inc., San Diego, v. 22, n. 1, 2014.
- 689 GEWEKE, J. Evaluating the accuracy of sampling-based approaches to the
690 calculation of posterior moments. In: Bernardo JM, Berger JO, David AP, Smith AFM.
691 **Bayesian statistics**, New York: Oxford University. v. 4, p. 625-631, 1992.
- 692 GORDO, D. G. *et al.* Genetic parameter estimates for carcass traits and visual scores
693 including or not genomic information. **Journal of Animal Science**, v. 94, p. 1821–
694 1826, 2016.
- 695 GREER, A. W. Trade-offs and benefits: implications of promoting a strong immunity to
696 gastrointestinal parasites in sheep. **Parasite Immunology**, v. 30, p. 123-132, 2008.
- 697 GUIMARÃES, C. T. *et al.* Marcadores moleculares e suas aplicações no melhoramento
698 genético. **Informe Agropecuário**, Belo Horizonte, v. 30, n. 253, p. 24-33, 2009.
- 699 GUO, G. *et al.* Comparison of single-trait and multiple-trait genomic prediction models.
700 **BMC Genetics**, v. 15, n. 30, 2014.
- 701 GUTIÉRREZ-GIL, B. *et al.* A genome scan for quantitative trait loci affecting body
702 conformation traits in Spanish Churra dairy sheep. **Journal of Dairy Science**, v. 94, p.
703 4119-4128, 2011.
- 704 HOSSEIN-ZADEH, N. G.; GHAREMANI, D. Bayesian estimates of genetic
705 parameters and genetic trends for morphometric traits and their relationship with
706 yearling weight in Moghani sheep. **Italian Journal of Animal Science**, v. 17, n. 3, p.
707 586-591, 2018.

- 708 JAFARI, S.; HASHEMI, A. Estimation of genetic parameters for body measurements
709 and their association with yearling liveweight in the Makuie sheep breed. **South**
710 **African Journal of Animal Science**, v. 44, n. 2, 2014.
- 711 JANSSENS, S.; VANDEPITTE, W. Genetic parameters for body measurements and
712 linear type traits in Belgian Bleu du Maine, Suffolk and Texel sheep. **Small Ruminant**
713 **Research**, v. 54, p. 13-24, 2004.
- 714 JIA, Y.; JANNINK, J. L. Multiple-Trait Genomic Selection Methods Increase Genetic
715 Value Prediction Accuracy. **Genetics**, v. 192, p. 1513-1522, 2012.
- 716 KLUSKA, S. *et al.* Genetic evaluation using single-step genomic best linear unbiased
717 predictor (ssGBLUP) in Montana breed. *In: World Congress on Genetics Applied to*
718 *Livestock Production*, 11., 2018. **Proceedings...** 2018.
- 719 LEE, J. *et al.* Comparison of alternative approaches to single-trait genomic prediction
720 using genotyped and non-genotyped Hanwoo beef cattle. **Genetics Selection**
721 **Evolution**, v. 47, n. 2, 2017.
- 722 LEGARRA, A.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I. A relationship matrix including full
723 pedigree and genomic information. **Journal of Dairy Science**, v. 92, p. 4656-4663,
724 2009.
- 725 LÔBO, R. N. B. *et al.* Genetic parameters for faecal egg count, packed cell volume and
726 body-weight in Santa Inês lambs. **Genetics and Molecular Biology**, v. 32, n. 2, p. 288-
727 294, 2009.
- 728 MATEBESI-RANTHIMO, P. A. M. *et al.* Genetic parameters and relationships of
729 faecal worm egg count with objectively measured wool traits in the Tygerhoek Merino
730 flock. **South African Journal of Animal Science**, v. 44, n. 2, p. 178-188, 2014.
- 731 MCMANUS, C. *et al.* 2010. Escore corporal. **INCT: Informação Genético-Sanitária**
732 **da Pecuária Brasileira**. Publicado on-line em: www.animal.unb.br.

- 733 MCMANUS, C. *et al.* Selection methods for resistance to and tolerance of helminths in
734 livestock. **Parasite**, v. 21, n. 56, 2014.
- 735 MILLER, J. E.; HOROHOV, D. W. Immunological aspects of nematode parasite
736 control in sheep. **Animal Science**, v. 84, p. 124–132, 2006.
- 737 MISZTAL, I. *et al.* **Manual for BLUPF90 of programs**. Disponível em:
738 <http://nce.ads.uga.edu/wiki/lib/exe/fetch.php?media=blupf90_all7.pdf>. Acesso em:
739 20 junho 2018.
- 740 MISZTAL, I.; LEGARRA, A.; AGUILAR, I. Computing procedures for genetic
741 evaluation including phenotypic, full pedigree, and genomic information. **Journal of**
742 **Dairy Science**, v. 92, n. 9, p. 4648–4655, 2009.
- 743 MPETILE, Z. *et al.* Environmental and genetic factors affecting faecal worm egg counts
744 in Merinos divergently selected for reproduction. **South African Journal of Animal**
745 **Science**, v. 45, n. 5, 2015.
- 746 MORRIS, C. A. *et al.* Direct and correlated responses to selection for high or low faecal
747 nematode egg count in Perendale sheep. **New Zealand Journal of Agricultural**
748 **Research**, v. 48, n. 1, p. 1-10, 2005.
- 749 NGERE, L. *et al.* Genetic parameters for fecal egg counts and their relationship with
750 body weights in Katahdin lambs. **Journal of Animal Science**, v. 96, n. 5, p. 1590-1599,
751 2018.
- 752 OLIVEIRA, E. J. *et al.* Estimates of genetic parameters and cluster analysis for worm
753 resistance and resilience in Santa Inês meat sheep. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**,
754 v. 53, n. 12, p. 1338-1345, 2018.
- 755 PÉRTILE, S. F. N. *et al.* Seleção e associação genômica ampla para o melhoramento
756 genético animal com uso do método ssGBLUP. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v, 51,
757 n. 10, p. 1729-1736, 2016.

- 758 POLLOT, G. E. *et al.* Genetic parameters for indicators of host resistance to parasites
759 from weaning to hogget age in Merino sheep. **Journal of Animal Science**, v. 82, p.
760 2852–2864, 2004.
- 761 PSZCZOLA, M. *et al.* Effect of predictor traits on accuracy of genomic breeding values
762 for feed intake based on a limited cow reference population. **Animal**, v. 7, n. 11, p.
763 1759–1768, 2013.
- 764 RILEY, D. G.; VAN WYK, J. A. Genetic parameters for FAMACHA© score and
765 related traits for host resistance/resilience and production at differing severities of worm
766 challenge in a Merino flock in South Africa. **Veterinary Parasitology**. n. 164, p. 44-52,
767 2009.
- 768 SARMENTO, J. L. R. *et al.* CAPRIOVI. Programa de computador, número de registro
769 BR517000024-7. **Instituto Nacional de Propriedade Industrial**, 2017.
- 770 SAS INSTITUTE. **Statistical analysis system**: user guide: Stat. V. 9.0. Cary, N.C.,
771 2002.
- 772 SCHAEFFER, L. R. Sire and cow evaluation under multiple trait models. **Journal of**
773 **Dairy Science**, v. 67, n. 7, p. 1567–1580, 1984.
- 774 SENA, L. S. *et al.* Parâmetros genéticos para características de carcaça e tamanho
775 corporal em ovinos de corte. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 37, n. 4, suplemento 1, p.
776 2477-2486, 2016.
- 777 SNYMAN, M. A.; FISHER, A. D. Genetic parameters for traits associated with
778 resistance to *Haemonchus contortus* in a South African Dohne Merino sheep flock.
779 **Small Ruminant Research**, v. 176, p. 76-88, 2019.
- 780 STEAR, M. J. *et al.* A key mechanism of pathogenesis in sheep infected with the
781 nematode *Teladorsagia circumcincta*. **Animal Health Research Reviews**, v. 4, n. 1, p.
782 45–52, 2003.

- 783 UENO, H.; GONÇALVES, P.C. Manual para diagnóstico das helmintoses de
784 ruminantes. Tokyo, Japan. *Japan International Cooperation Agency*, v. 4, n. 149,
785 1998.
- 786 VAN WYK, J. A.; MALAN, F. S.; BATH, G. F. Rampant anthelmintic resistance
787 insheep in South Africa – what are the options?. *In: Workshop of Managing*
788 *anthelmintic resistance in endoparasites, Sun City, South África. Proceedings...* 1997.
789 51-63 p.
- 790 VANRADEN, P. M. Efficient methods to compute genomic predictions. **Journal of**
791 **Dairy Science**, v. 91, p. 4414-4423, 2008.
- 792 VEERKAMP, R. F. *et al.* Genomic and pedigree-based genetic parameters for scarcely
793 recorded traits when some animals are genotyped. **Journal of Dairy Science**, v. 94, p.
794 4189-4197, 2011.
- 795 WILLIAMS, A. R. Immune-mediated pathology of nematode infection in sheep – is
796 immunity beneficial to the animal?. **Parasitology**, v. 138, p. 547-556, 2011.
- 797 YOSHIHARA, E.; MINHO, A. P.; YAMAMURA, M. H. Efeito anti-helmintico de
798 taninos condensados em nematoides gastrintestinais de ovinos (*Ovis aries*). **Semina:**
799 **Ciências Agrárias**, v. 34, n. 6, suplemento. 2, p. 3935-3950, 2013.
- 800 ZVINOROVA, P. I. *et al.* Breeding for resistance to gastrointestinal nematodes – the
801 potential in low-input/output small ruminant production systems. **Veterinary**
802 **Parasitology**, v. 225, p. 19-28, 2016.

5 CAPITULO II

Associação genômica ampla para resistência a nematoides gastrintestinais e tamanho corporal em ovinos Santa Inês

26 encontrados. Além disso, foram identificados vários genes com funções ainda não
27 descritas. Os genes relacionados às características em estudo poderão ajudar na seleção
28 de animais da raça Santa Inês com maior resistência a infecções por parasitas
29 gastrintestinais e melhor desenvolvimento corporal. Contudo, estas características ainda
30 necessitam de mais estudos para melhor compreensão dos genes que estão ligados a sua
31 expressão.

32

33 **Termos para indexação:** endoparasitas, imunologia, genes candidatos, ovinos de corte,
34 ssGWAS

35

36 **Genome-wide association for resistance to gastrointestinal nematode infection and**
37 **body size in Santa Inês sheep**

38

39 **Abstract** - The objective of this study was to identify genomic regions associated with
40 resistance to gastrointestinal nematode infection and body size in Santa Inês sheep. The
41 single-step genome-wide association studies (ssGWAS) methodology was applied to
42 estimate the effects of genetic markers and their association with resistance to
43 gastrointestinal nematode infection (RGNI), thoracic depth (PT) and rump height (RH).
44 There were 1,637 individuals in the numerator relationship matrix, of which 389 were
45 genotyped with the panel OvineSNP50 BeadChip (Illumina Inc.). After quality control
46 of the genomic data, 45,465 SNPs and 388 samples remained for genomic association
47 analyses. Windows of 10 adjacent SNPs explaining at least 0.5% of the additive genetic
48 variance for each trait were explored in the search for genes. The most significant
49 windows explained 18.26%, 13.92%, and 11.47% of the genetic variance for RGNI, TD
50 and RH, respectively. A total of 36, 30 and 35 candidate regions were identified for

51 RGNI, TD and RH, respectively. Several regions and candidate genes related to body
52 development and activity of the immune system were found. In addition, several
53 uncharacterized genes were identified. The genes associated with the traits in study may
54 help in the selection of animals of the Santa Inês breed more resistant to gastrointestinal
55 nematode infection and with better body developmnet. Nevertheless, more studies are
56 necessary for the better understanding of the genes involved in the expression of the
57 evaluated traits.

58

59 **Index terms:** endoparasites, immunology, candidate genes, meat sheep, ssGWAS

60

61

Introdução

62 Os ovinos estão presentes em todo o território brasileiro, com maior
63 predominância na região Nordeste. Dentre as raças ovinas deslanadas locais mais
64 difundidas está a Santa Inês, que apresenta grande adaptabilidade às condições
65 climáticas tropicais, rusticidade, prolificidade e capacidade materna (Cunha et al., 2008;
66 Garcia et al., 2014). No entanto, problemas sanitários e nutricionais ainda representam
67 um grande entrave na produtividade de ovinos de corte no Brasil.

68 As infecções parasitárias geram perdas e aumentam os custos dentro das
69 propriedades que fazem o uso excessivo de anti-helmínticos na tentativa de minimizar
70 os efeitos e controlar nematoides gastrintestinais. No entanto, a prática indiscriminada
71 do uso de químicos acarreta resistência dos vermes aos princípios ativos. Sob estas
72 condições, surge como alternativa de controle para esse problema a seleção de animais
73 geneticamente resistentes a nematoides gastrintestinais. Woolaston & Piper (1996)
74 mostraram que a seleção para a resistência a parasitas gastrintestinais é possível em
75 ovinos. Porém, ainda existem dificuldades para a obtenção de informações fenotípicas

76 que expressem de maneira precisa a resistência a endoparasitas. Neste sentido, a
77 utilização de inteligência computacional pode ser uma alternativa para aumentar a
78 precisão e confiabilidade do diagnóstico de animais resistentes, por meio da avaliação
79 do efeito de combinação de diferentes fenótipos. Além disso, o estudo de características
80 ligadas ao tamanho corporal dos animais é importante para verificar possíveis
81 associações com a resistência a nematoides gastrintestinais (Idris et al., 2011).

82 Aliado às informações fenotípicas sobre resistência a verminose, marcadores
83 moleculares associados a resistência também podem ser usados para a seleção de ovinos
84 dentro de uma determinada raça (Alba-Hurtado & Muñoz-Guzmán, 2013). O uso de
85 marcadores do tipo SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único), por exemplo, torna
86 possível o uso de dados de sequências do genoma para identificar *loci* de características
87 quantitativas (QTLs) ou regiões genômicas, por meio da identificação de genes
88 candidatos que estejam relacionados ao mecanismo de resistência a nematoides
89 gastrintestinais (Bishop & Woolliams, 2014).

90 Para a detecção de regiões genômicas associadas a características de interesse
91 econômico em ovinos, a metodologia de estudos de associação genômica ampla
92 (GWAS) tem sido amplamente utilizada há vários anos (Riggio et al., 2013). Com o uso
93 de GWAS, busca-se compreender a base genética das características por meio da
94 integração das informações fenotípicas e genotípicas (Zvinorova et al., 2016). Para a
95 realização de análises de GWAS, o método single-step (ssGBLUP), tem sido
96 amplamente utilizado. Este método permite a obtenção de soluções dos valores
97 genéticos obtidos de animais que apresentem ou não informações fenotípicas,
98 genotípicas e de pedigree, a partir das quais estima-se os efeitos dos SNPS, de modo
99 que o método ssGBLUP aplicado a GWAS também é denominado de associação
100 genômica ampla em passo único (ssGWAS) (Wang et al., 2012; Wang et al., 2014).

101 Alguns estudos de GWAS já foram aplicados para identificar genes candidatos
102 relacionados as características de resistência a nematoides gastrintestinais em ovinos
103 Santa Inês (Berton et al., 2017; Santos, 2018). No entanto, alguns *loci* que contribuem
104 para a variação das características permanecem desconhecidos, devido a informações
105 incompletas sobre o genoma dos ovinos. A identificação de regiões genômicas que
106 desempenham papel na expressão de características relacionadas a resistência, assim
107 como de tamanho corporal se tornam uma ferramenta importante para o melhoramento
108 genético da raça. Portanto, o objetivo deste estudo foi identificar regiões genômicas
109 associadas a resistência a nematoides gastrintestinais e tamanho corporal em ovinos da
110 raça Santa Inês.

111

112

Material e Métodos

113

114

115

116

117

118

119

120 População amostrada

121

122

123

124

125

Os dados utilizados no estudo pertencem ao projeto Métodos tradicionais e genômicos aplicados ao melhoramento genético de ovinos para resistência a verminose, cadastrado no CNPq: 303996/2016-1 e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFPI) nº 414/17, da Universidade Federal do Piauí, que integra o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Ciência Animal (INCT-CA) do CNPq, coordenado pela Universidade Federal de Viçosa.

Foram utilizadas informações de 1.637 ovinos da raça Santa Inês incluídos na matriz de parentesco com base no *pedigree*. No total, 206 indivíduos aparecem como pais e 713 aparecem como mães, em um *pedigree* com profundidade de oito gerações. No *pedigree* completo, 933 indivíduos tinham informação de pai e mãe, 40 animais tinham apenas mãe conhecida e 664 não tinham informação de pai ou mãe. Os dados

126 foram coletados em 18 rebanhos localizados na subregião Meio-Norte do Brasil
127 (estados do Piauí e Maranhão), em animais registrados junto à Associação Brasileira de
128 Criadores de Ovinos (ARCO) ou pertencentes ao núcleo de conservação de caprinos e
129 ovinos da Embrapa Meio-Norte (Campo Maior, Piauí), entre os anos 2012 e 2018. Os
130 animais utilizados no estudo eram criados em sistema semi-intensivo, recebendo
131 suplementação nutricional em época de escassez de pastagem.

132

133 **Dados fenotípicos**

134 A combinação dos valores de grau de coloração da mucosa conjuntiva (escore
135 FAMACHA), escore de condição corporal (ECC) e contagem de ovos por grama de
136 fezes (OPG) foi utilizada para gerar uma nota que varia de 0 a 10 (escala contínua), que
137 representa a resistência a nematoides gastrintestinais (verminose), representada pela
138 sigla RV, para cada animal analisado. Esta nota foi calculada com auxílio do *software*
139 CAPRIOVI (<https://easii.ufpi.br/capriovi>) (Sarmiento et al., 2017). Os valores de OPG
140 foram utilizados na escala real (não transformados) da contagem de ovos por grama de
141 fezes para o cálculo de RV. Apenas animais que possuíam informações para escore
142 FAMACHA, ECC e OPG em uma coleta realizada na mesma data foram utilizados para
143 gerar os valores de RV. Assumiu-se que quanto maior a nota de RV, maior a resistência
144 do animal a infecções causadas por nematoides gastrintestinais.

145 As amostras de fezes para contagem de OPG foram coletadas diretamente da
146 ampola retal dos animais, com uso de sacos plásticos nos quais ficavam armazenadas,
147 após a retirada do ar de dentro da embalagem. Durante a coleta nas fazendas, as
148 amostras eram acondicionadas em caixas isopor, que continham gelo artificial rígido
149 reutilizável, nas quais eram transportadas até o laboratório para a realização da
150 contagem no mesmo dia da coleta, ou na manhã do dia seguinte, no máximo 24 horas

151 após a coleta das fezes. As amostras que ficavam para contagem no dia seguinte eram
152 acondicionadas em geladeira, em temperatura de 2 a 8°C, para evitar o congelamento
153 das fezes e larvas, assim como a eclosão dos ovos para larva. A avaliação parasitológica
154 foi realizada com a contagem de OPG adotando-se os procedimentos de acordo com
155 Ueno & Gonçalves (1998).

156 A mensuração da coloração da mucosa conjuntiva ocular foi realizada de acordo
157 com o método FAMACHA, com atribuição de notas de 1 a 5, em que 1 – vermelho
158 robusto, 2 – vermelho rosado, 3 – rosa, 4 – rosa pálido e 5 – branco (Van Wyk et al.,
159 1997). O escore da condição corporal (ECC) foi avaliado atribuindo valores em uma
160 escala de 1 a 5, de acordo com a metodologia utilizada por McManus et al. (2010), que
161 consiste na avaliação visual e palpação com os dedos na região lombar, localizando as
162 apófises espinhosa e transversal. O processo teve por base a detecção de deposição de
163 gordura e músculo, com o valor 1 correspondendo a animal muito magro e o 5 a animal
164 com sinais de obesidade.

165 Medidas de tamanho corporal também foram utilizadas para verificar possíveis
166 regiões e genes em comum para desenvolvimento corporal e resistência a nematoides
167 gastrintestinais. As seguintes medidas foram obtidas com uso de fita métrica graduada
168 em centímetros, enquanto os animais estavam em superfície plana, parados e em
169 posição adequada: altura da garupa (AG), medida do solo à tuberosidade sacral do ílio;
170 e profundidade torácica (PT), calculada como a diferença entre a altura da cernelha
171 (distância vertical do ponto mais alto da região escapular até o solo) e a altura da pata
172 (distância da parte ventral do esterno até o solo).

173

174 **Dados genômicos**

175 Foram coletadas amostras de sangue de todos os indivíduos, diretamente da veia
176 jugular, após a realização da higienização da região com álcool iodado, com auxílio de
177 agulha acoplada em tubos a vácuo contendo anticoagulante EDTA. As amostras de
178 sangue foram utilizadas para realizar a extração do DNA com o Kit da Qiagen DNeasy
179 *Blood & Tissue* (protocolo estabelecido pelo fabricante). A qualidade do DNA foi
180 verificada em gel de agarose a 1%, em tampão SB 1x, por 60 minutos a 60V. Os géis
181 foram visualizados e registrados em fotodocumentador L-PIX (Loccus Biotecnologia,
182 Cotia, SP, Brazil). A quantificação do DNA foi realizada por meio de
183 Fluorespectofotômetro NanoDrop 3300, com o kit Intercalante AccueBlue® Broad
184 Range dsDNA (Biotium Inc., Fremont, CA, EUA). O DNA obtido após extração foi
185 estocado em freezer a -20°C até o envio para a genotipagem.

186 A genotipagem foi realizada em 389 animais com o chip de alta densidade *Ovine*
187 *SNP50 BeadChip* (Illumina Inc., San Diego, CA, EUA), que contém 54.241 SNPs
188 uniformemente espaçados nos cromossomos do genoma ovino. Neste estudo, as
189 coordenadas cromossômicas para cada SNP foram obtidas a partir do assembly do
190 genoma ovino Oar_v4.0.

191

192 **Edição e controle de qualidade dos dados fenotípicos e genômicos**

193 O procedimento para edição e consistência dos dados fenotípicos foi realizado
194 com utilização do software SAS (versão 9.0). Foram mantidos para as análises apenas
195 animais com informação de ano de nascimento, fazenda, sexo e idade no dia da coleta,
196 pertencentes a grupos contemporâneos com no mínimo dois animais. Após a análise de
197 consistência, foram mantidos 500, 980 e 980 indivíduos com informações,
198 respectivamente, para RV, PT e AG.

199 Os animais foram designados em grupos de contemporâneos constituídos pelos
 200 efeitos de sexo (1 = macho e 2 = fêmea), período de coleta (1 = coletas realizadas de
 201 janeiro a maio – estação chuvosa; e 2 = coletas realizadas de junho a dezembro –
 202 estação seca), ano de coleta (2012, 2013, 2014, 2017 e 2018) e fazenda (1 a 18). A idade
 203 do animal no momento da coleta foi utilizada como co-variável (efeito linear), de modo
 204 que foram utilizadas apenas informações de animais com no mínimo seis meses de
 205 idade.

206 O controle de qualidade dos dados genômicos foi realizado com uso do software
 207 PREGSF90 (Misztal et al., 2018). Foram removidos SNPs localizados em posições
 208 genômicas desconhecidas (n = 682), ou em cromossomos sexuais (n = 1.472) e DNA
 209 mitocondrial (n = 3). Além disso, foram removidos marcadores com *Minor Allele*
 210 *Frequency* (MAF) < 0,01 (n = 2.292), *Call Rate* < 0,95 (n = 4.319) e em desvio do
 211 equilíbrio de Hardy-Weinberg ($P < 10^{-6}$, n = 8). No controle de qualidade para as
 212 amostras, foi eliminada uma amostra com *Call Rate* < 0,90. Após o controle de
 213 qualidade restaram para as análises 45.465 SNPs e 388 amostras (indivíduos
 214 genotipados).

215

216 **Estimação de desequilíbrio de ligação**

217 O desequilíbrio de ligação foi calculado como o quadrado da correlação entre
 218 pares de SNPs (r^2) com utilização do programa PREGSF90 (Misztal et al., 2018), de
 219 acordo com a seguinte equação:

$$220 \quad r^2 = \frac{(freq.AB * freq.ab - freq.Ab * freq.aB)^2}{(freq.A * freq.a * freq.B * freq.b)} = \frac{(D)^2}{(freq.A * freq.a * freq.B * freq.b)}$$

221 em que: $D = freq.AB - freq.A * freq.B$ e $freq.A$, $freq.a$, $freq.B$ e $freq.b$ são as
 222 frequências dos alelos A, a, B e b, respectivamente, e $freq.AB$, $freq.ab$, $freq.aB$ e $freq.Ab$
 223 são as frequências dos haplótipos Ab, ab, aB e Ab na população, respectivamente. Se

224 dois *loci* são independentes, a frequência esperada do haplótipo AB (*freq.AB*) é
225 calculada como o produto entre *freq.A* e *freq.B*. O r^2 atinge valores próximo a zero
226 quando os alelos A e B segregam independentemente. A *freq.AB* maior ou menor do
227 que o valor esperado indica que estes dois *loci* em particular tendem a segregar juntos e
228 estão em LD, com valor máximo de um para r^2 (Espigolan et al., 2013).

229

230 **Análises genético-quantitativas**

231 Os componentes de variância, sob modelo animal genômico, foram estimados em
232 análises unicaracterísticas, por meio de inferência Bayesiana, com uso do programa
233 GIBBS1F90 (Misztal et al., 2018). Para as estimativas da distribuição *a posteriori* dos
234 componentes de variância foi utilizada uma cadeia de 1.000.000 de ciclos, com descarte
235 inicial de 200.000 (*burn-in*) e intervalo de amostragem a cada 100 ciclos, totalizando
236 8.000 amostras para cada análise, a partir das quais as inferências foram realizadas. As
237 análises das distribuições *a posteriori* foram realizadas com uso do software
238 POSTGIBBSF90 (Misztal et al., 2018), que permite análises gráficas para inspeção
239 visual da convergência, teste diagnóstico de Geweke (Geweke, 1992) e o erro de Monte
240 Carlo. Os desvios-padrão *a posteriori* foram calculados para cada estimativa.

241 Os componentes de variância estimados anteriormente foram utilizados como
242 valores iniciais na predição dos valores genômicos (GEBVs), com uso do software
243 BLUPF90 (Misztal et al., 2018). Para as estimativas de componentes de variância e
244 valores genéticos genômicos foi utilizado o modelo:

245

$$y = \mathbf{X}\beta + \mathbf{Z}\alpha + \mathbf{e}$$

246 em que: y é o vetor das observações para cada característica (RV, PT e AG); \mathbf{X} é a
247 matriz de incidência dos efeitos fixos; β é o vetor de efeitos fixos (grupo contemporâneo
248 e idade como co-variável); \mathbf{Z} é a matriz de incidência dos efeitos genéticos aditivos; α é

249 o vetor de efeitos genéticos aditivos, com $\alpha \sim N(0, \mathbf{H}\sigma_a^2)$, em que σ_a^2 é a variância
 250 genética aditiva e \mathbf{H} é a matriz de parentesco que combina as informações de *pedigree* e
 251 genômicas; e e é o vetor de efeitos residuais, com $e \sim N(0, \mathbf{I}\sigma_e^2)$.

252 A inversa da matriz \mathbf{H} foi calculada com base em Aguilar et al. (2010) como:

$$253 \quad \mathbf{H}^{-1} = \mathbf{A}^{-1} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ 0 & \mathbf{G}^{-1} - \mathbf{A}_{22}^{-1} \end{bmatrix}$$

254 em que: \mathbf{A}^{-1} é a inversa da matriz de parentesco baseada na informação de *pedigree*; \mathbf{G}^{-1}
 255 é a inversa da matriz de parentesco genômico; e \mathbf{A}_{22}^{-1} é a inversa da matriz de parentesco
 256 baseada no *pedigree* para animais genotipados. A matriz \mathbf{G} foi calculada de acordo com
 257 VanRaden (2008), como:

$$258 \quad \mathbf{G} = \frac{\mathbf{ZDZ}'}{2 \sum_{i=1}^m p_i(1 - p_i)}$$

259 em que: \mathbf{Z} é uma matriz de conteúdo centralizado de SNP; \mathbf{D} é uma matriz diagonal de
 260 variância de SNP; e p_i é a frequência do alelo menos frequente do SNP i .

261

262 **Análises de associação genômica ampla**

263 A análise de associação genômica ampla para cada característica foi realizada com
 264 utilização da metodologia *single-step* GWAS (ssGWAS) proposta por Wang et al.
 265 (2012). Após a predição dos valores genéticos genômicos dos animais, estes valores
 266 foram utilizados para calcular os efeitos dos SNPs. Os efeitos de animal foram
 267 decompostos em genotipado (a_g) e não genotipado (a_n), em que o efeito de animal
 268 genotipado é considerado em função do efeito do marcador como:

$$269 \quad a_g = \mathbf{Z}u$$

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

272 A variância do efeito de animal foi assumida como:

273
$$\text{var}(\mathbf{a}_g) = \text{var}(\mathbf{Z}\mathbf{u}) = \mathbf{Z}\mathbf{D}\mathbf{Z}'\sigma_u^2 = \mathbf{G}^*\sigma_a^2$$

274 em que: \mathbf{D} é uma matriz diagonal de pesos para variâncias de marcadores ($\mathbf{D} = \mathbf{I}$ para
275 GBLUP), σ_u^2 é a variância genética aditiva capturada por cada SNP quando não são
276 utilizados pesos e \mathbf{G}^* é a matriz genômica ponderada.

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

278
$$\text{var} \begin{bmatrix} \mathbf{a}_g \\ \mathbf{u} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{Z}\mathbf{D}\mathbf{Z}' & \mathbf{Z}\mathbf{D}' \\ \mathbf{D}\mathbf{Z}' & \mathbf{D} \end{bmatrix} \sigma_u^2$$

279 e posteriormente por:

280
$$\mathbf{G}^* = \frac{\text{var}(\mathbf{a}_g)}{\sigma_a^2} = \frac{\text{var}(\mathbf{Z}\mathbf{u})}{\sigma_a^2} = \mathbf{Z}\mathbf{D}\mathbf{Z}' \frac{\sigma_u^2}{\sigma_a^2} = \mathbf{Z}\mathbf{D}\mathbf{Z}'\lambda$$

281 em que, de acordo com VanRaden (2008), λ é definida como uma constante de
282 normalização, como descrito abaixo:

283
$$\lambda = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_a^2} = \frac{1}{\sum_{i=1}^M 2p_i(1-p_i)}$$

284 em que: M é o número de SNPs e p_i é a frequência alélica do segundo alelo do i -ésimo
285 SNP.

286 Portanto, como mostrado por Wang et al. (2012), a equação para predizer os
287 efeitos de SNPs que usa a matriz de parentesco genômica ponderada (\mathbf{G}^*) é dada por:

288
$$\hat{\mathbf{u}} = \lambda\mathbf{D}\mathbf{Z}'\mathbf{G}^{*-1}\hat{\mathbf{a}}_g = \mathbf{D}\mathbf{Z}'[\mathbf{Z}\mathbf{D}\mathbf{Z}']^{-1}\hat{\mathbf{a}}_g$$

289 As estimativas de efeitos de SNPs podem ser usadas para estimar a variância do
290 efeito individual de cada SNP, como descrito por Zhang et al. (2010):

291
$$\hat{\sigma}_{u,i}^a = \hat{u}_i^a 2p_i(1-p_i)$$

292 O seguinte processo iterativo foi realizado, considerando \mathbf{D} para estimar os efeitos
293 de SNPs a partir do ssGBLUP, como descrito por Wang et al. (2012) como segue:

294 1. $\mathbf{D}=\mathbf{I}$;

295 2. Calcular a matriz $\mathbf{G}=\mathbf{Z}\mathbf{D}\mathbf{Z}'\lambda$;

296 3. Calcular os GEBVs para todos os animais que estão no arquivo de *pedigree*,
 297 pelo método ssGBLUP;

298 4. Calcular o efeito de SNP: $\hat{\mathbf{u}} = \lambda \mathbf{DZ}' \mathbf{G}^{*-1} \hat{\mathbf{a}}_g$;

299 5. Calcular a variância de cada SNP (i): $d_i = \hat{\mathbf{u}}_i^2 2p_i(1 - p_i)$;

300 6. Normalizar os valores de SNPs para a variância genética aditiva permanecer
 301 constante;

302 7. Sair ou voltar ao passo 2 ou 3.

303 Os efeitos de marcadores foram obtidos por três iterações, dos passos 2 a 7, como
 304 mostrado por Wang et al. (2012).

305 De acordo com Habier et al. (2011) é sugerido que o uso de janelas de SNPs
 306 permitem a captura mais eficiente dos efeitos dos marcadores, em relação ao uso de
 307 SNPs individualmente, o que é relevante para evitar viés estatístico nas estimativas.
 308 Portanto, os resultados de GWAS no presente estudo foram apresentados como a
 309 proporção da variância explicada por janelas móveis de 10 SNPs adjacentes. Assim, a
 310 porcentagem da variância genética explicada por cada região foi calculada de acordo a
 311 seguinte equação sugerida por Wang et al. (2014):

$$312 \quad \frac{\text{Var}(a_i)}{\sigma_a^2} \times 100\% = \frac{\text{Var}(\sum_{j=1}^{10} \mathbf{Z}_j \hat{u}_j)}{\sigma_a^2} \times 100\%$$

313 em que: a_i é o valor genético genômico da região i (10 SNPs adjacentes); σ_a^2 é a
 314 variância genética total; \mathbf{Z}_j é vetor de conteúdo gênico do SNP j para todos os
 315 indivíduos e \hat{u}_j é o efeito do marcador j dentro da região i .

316 As análises foram executadas com auxílio dos programas BLUPF90 e
 317 POSTGSF90, pertencentes à família BLUPF90 (Miształ et al., 2018). Após a execução
 318 do POSTGSF90, foram gerados gráficos Manhattan plot em que estão representados os

319 cromossomos autossômicos da espécie *Ovis aries* e a proporção de variância explicada
320 pelas janelas de SNPs foram gerados.

321 As regiões cromossômicas que explicaram no mínimo 0,5% da variância genética
322 aditiva foram selecionadas para serem exploradas à procura de possíveis genes
323 candidatos para cada característica. Para a identificação de genes presentes nas regiões
324 de interesse nos cromossomos do genoma ovino foram utilizadas as ferramentas
325 *Genome data viewer*, do NCBI ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/?org=ovis-](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/?org=ovis-aries)
326 [aries](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/gdv/?org=ovis-aries)) e Biomart, do Ensembl (<https://www.ensembl.org/biomart/martview/>).

327 A classificação dos genes de acordo com sua função biológica, identificação de
328 vias metabólicas e enriquecimento gênico foi realizada com informações do Uniprot
329 (<https://www.uniprot.org/>) e da ferramenta Database for Annotation, Visualization and
330 Integrated Discovery (DAVID) v6.8 (Huang et al., 2009a, 2009b). A Ontologia Gênica
331 (GO; $P < 0,01$) e vias da Enciclopédia de Genes e Genomas de Kyoto (KEGG; $P < 0,05$)
332 também foram identificados pela ferramenta DAVID v6.8. A plataforma SheepQTLdb
333 (<https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/OA/index>) também foi utilizada para a
334 procura por QTLs relacionados às características em estudos já relatados na literatura,
335 em cromossomos em que foram encontradas regiões candidatas no presente trabalho.

336

337

Resultados e Discussão

338 Estatísticas descritivas e parâmetros genéticos

339 Os valores médios para as dimensões corporais AG e PT (Tabela 1) estão dentro
340 da margem relatada na literatura para ovinos adultos da raça Santa Inês. Em um estudo
341 com diferentes raças ovinas, Carneiro et al. (2010) relataram valores médios de 72,76
342 cm para AG. Para esta mesma característica, valores médios de $71,37 \pm 4,91$, $75,89 \pm$
343 $3,69$ e $70,21 \pm 2,31$ cm foram relatados, respectivamente, por Biagiotti et al. (2013),

344 Sena et al. (2016) e Ramos et al. (2019), em ovinos Santa Inês. Para PT, Sena et al.
 345 (2016) encontraram valor médio de $34,66 \pm 4,91$ cm para ovinos desta raça. O maior
 346 coeficiente de variação foi observado para RV, pois esta característica está mais sujeita
 347 às variações ambientais em relação às características de tamanho corporal.

348

349 Tabela 1. Estatística descritiva para dados de resistência a nematoides gastrintestinais
 350 (RV), Profundidade Torácica (PT) e Altura da Garupa (AG) em ovinos Santa Inês

Característica (unidade de medida)	N	Média	DP	CV	Mínimo	Máximo
RV (nota)	500	5,65	2,15	37,98	1,94	8,05
PT (cm)	980	34,67	3,19	9,19	24,00	48,50
AG (cm)	980	75,56	3,79	5,01	61,00	92,00

351 DP: desvio padrão; CV: coeficiente de variação.

352

353 As estimativas de herdabilidade (h^2) neste estudo foram classificadas como baixa
 354 ($<0,20$), moderada ($0,20$ a $0,40$) e alta ($>0,40$). As estimativas de h^2 para todas as
 355 características apresentaram moderada magnitude, de modo que variaram de $0,20 \pm$
 356 $0,08$, para PT, a $0,37 \pm 0,08$, para AG (Tabela 2). Esses valores sugerem que a seleção
 357 direta das características em estudo é viável. É importante mencionar que o fato de
 358 terem sido utilizados dados genômicos para a obtenção das estimativas de herdabilidade
 359 certamente contribuiu para a melhor estimação de componentes de variância genética
 360 aditiva e isto resultou na obtenção de estimativas de herdabilidade favoráveis. De modo
 361 geral, as estimativas de herdabilidade para características que indicam resistência a
 362 endoparasitas, em ovinos, apresentam grande amplitude, pois dependem tanto da
 363 espécie de nematoides, quanto da raça em estudo, além de fatores ambientais e
 364 metodológicos (McManus et al., 2014). Por outro lado, as estimativas de herdabilidade
 365 para características indicadoras de conformação e tamanho corporal em ovinos,
 366 normalmente apresentam magnitude que varia de moderada a alta (Janssens &
 367 Vandepitte, 2004; Gutiérrez-Gil et al., 2011; Sena et al., 2016).

368 Tabela 2. Estimativas de componentes de variância e herdabilidade para resistência a
 369 nematoides gastrintestinais e tamanho corporal em ovinos da raça Santa Inês

Característica	σ_a^2	σ_e^2	$h^2 \pm \text{DPP}$
RV (nota)	0,88	2,43	$0,27 \pm 0,09$
PT (cm)	1,59	6,20	$0,20 \pm 0,08$
AG (cm)	3,84	6,49	$0,37 \pm 0,08$

370 RV: resistência a nematoides gastrintestinais; PT: profundidade torácica; AG: altura da
 371 garupa; σ_a^2 : variância genética aditiva; σ_e^2 : variância residual; h^2 : herdabilidade; DPP:
 372 desvio padrão *a posteriori*.
 373

374 As estimavas de desequilíbrio de ligação (LD) médio calculado com base na
 375 estatística r^2 entre pares de SNPs por cromossomo variaram de $0,007 \pm 0,013$ a $0,013 \pm$
 376 $0,031$ (Tabela 3). A distância máxima entre pares de SNPs por cromossomo foi 275,34
 377 Mpb (mega pares de base), no cromossomo 1, que é o cromossomo de maior tamanho
 378 no genoma ovino e apresentou o maior número de SNPs antes e após o controle de
 379 qualidade.

380

381 Tabela 3. Análises descritivas de desequilíbrio de ligação (LD, r^2) entre pares de SNPs
 382 por autossomo da espécie *Ovis aries* (OAR).

OAR	Tamanho (Mpb)	SNPs antes ¹	SNPs após ²	LD médio (DP)	Distância entre pares de SNPs (Mpb)		
					Média ³	Mínima ⁴	Máxima ⁵
1	275,335	5868	5121	0,009 (0,018)	92,072	0,002	275,335
2	248,621	5470	4805	0,008 (0,017)	82,541	0,002	248,621
3	223,794	4960	4334	0,009 (0,019)	74,118	1,4E-4	223,794
4	118,978	2670	2363	0,010 (0,023)	39,650	0,001	118,978
5	107,487	2334	2038	0,009 (0,019)	35,594	6,5E-5	107,487
6	116,475	2568	2251	0,010 (0,023)	38,618	0,002	116,475
7	99,469	2235	1963	0,011 (0,023)	33,622	0,002	99,469
8	90,471	2047	1818	0,012 (0,026)	30,508	0,003	90,471
9	93,968	2129	1888	0,010 (0,022)	31,705	0,004	93,968
10	85,792	1842	1607	0,011 (0,027)	28,706	0,002	85,792
11	61,278	1171	1035	0,013 (0,029)	20,177	0,004	61,278
12	78,960	1707	1503	0,011 (0,026)	26,101	0,002	78,960
13	82,809	1686	1449	0,013 (0,031)	27,625	0,002	82,809
14	62,357	1170	1001	0,012 (0,030)	20,784	3,6E-5	62,357
15	79,754	1686	1467	0,007 (0,013)	26,811	0,002	79,754
16	71,504	1573	1350	0,007 (0,012)	24,021	0,002	71,504
17	72,037	1416	1204	0,007 (0,013)	23,827	0,003	72,037
18	67,318	1412	1232	0,007 (0,012)	22,149	0,004	67,318
19	60,105	1246	1062	0,007 (0,013)	20,236	0,006	60,105
20	50,608	1132	976	0,007 (0,013)	16,910	0,003	50,608
21	49,714	878	746	0,007 (0,013)	15,962	0,003	49,714

Continua na próxima página

22	50,631	1109	962	0,007 (0,012)	16,868	0,002	50,631
23	61,895	1125	990	0,008 (0,013)	20,649	0,005	61,895
24	41,912	744	651	0,007 (0,013)	13,814	0,003	41,912
25	45,110	995	865	0,007 (0,012)	14,783	0,004	45,110
26	43,810	911	784	0,008 (0,013)	14,813	0,001	43,810

383 ¹Número de SNPs por autossomo ovino antes do controle de qualidade, ²Número de
384 SNPs após o controle de qualidade, DP: desvio padrão, Mpb: Mega pares de base,
385 ³Distância média entre pares de SNPs por cromossomo, ⁴Distância mínima entre pares
386 de SNPs por cromossomo, ⁵Distância máxima entre pares de SNPs por cromossomo.
387

388 Os níveis de LD médio entre pares de SNPs foram menores em relação àqueles
389 encontrados por Alvarenga et al. (2018), que relataram níveis de desequilíbrio de
390 ligação entre pares de SNPs por cromossomo que variaram de $0,010 \pm 0,024$ a $0,023 \pm$
391 $0,023$ utilizando o painel OvineSNP50 BeadChip (Illumina Inc.) na raça Santa Inês,
392 com informações genômicas de 395 amostras e 38.168 SNPs, com base no assembly do
393 genoma ovino versão 3.1. Os níveis de LD relatados por Alvarenga et al. (2018) e no
394 presente estudo mostram que a raça Santa Inês apresenta níveis de desequilíbrio de
395 ligação abaixo do relatado em outras espécies pecuárias. No entanto, a densidade do
396 painel de 50k da Illumina é suficiente para proporcionar resultados satisfatórios e
397 confiáveis em estudos de associação genômica ampla.

398

399 **Regiões genômicas associadas e QTLs**

400 Um total de 36, 30 e 35 regiões genômicas foram identificadas para RV, PT e AG,
401 respectivamente. Os resultados mostraram vários genes com funções biológicas
402 descritas nestas regiões (Tabelas 4 a 6). É importante mencionar que os resultados de
403 associação genômica devem ser interpretados com cautela, para evitar que associações
404 sejam consideradas como efeitos causais, já que muitos QTLs foram descritos para
405 diferentes características, porém, poucos destes foram validados por outros estudos.

406 Poucos genes foram encontrados em comum entre as características. Os genes
407 *C17H4orf33*, *LOC105602775*, *SCLT1* foram encontrados em regiões sobrepostas, no

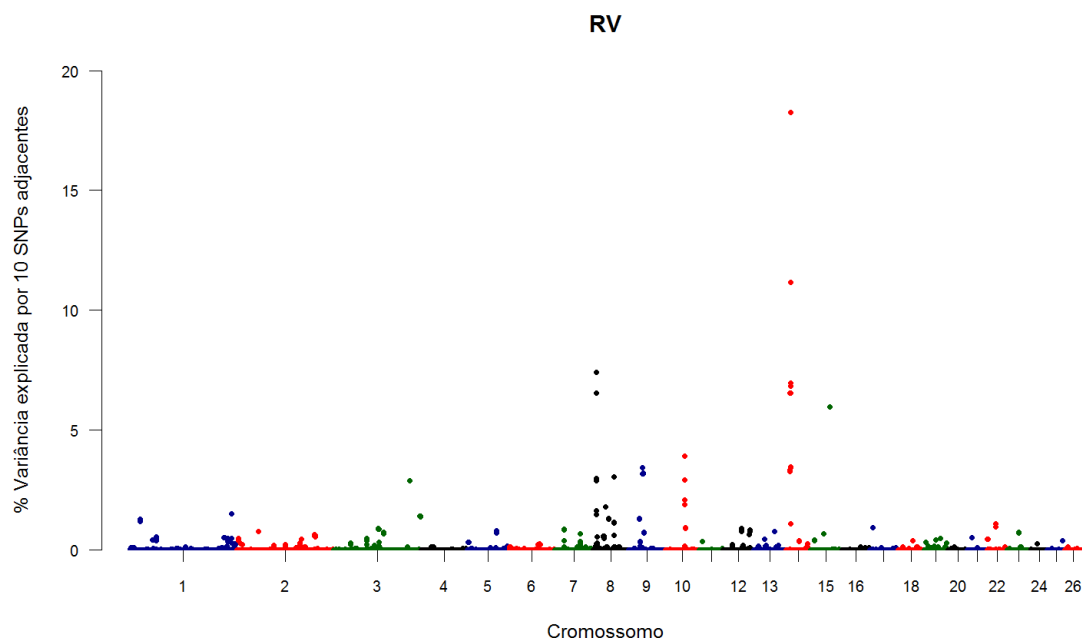
408 cromossomo 17, que explicaram 1,5% da variância genética para PT (28,3-28,9 Mpb) e
409 0,54% para AG (28,0-28,5 Mpb). Apenas o gene *SYTI* foi encontrado em comum em
410 regiões do OAR3 que explicaram 0,9% da variância para RV (114,9-115,2 Mpb) e PT
411 (114,5-114,9 Mpb). Genes como *TRNAC-GCA* e *TRNAG-CCC* foram identificados em
412 comum em diferentes regiões candidatas para as três características em estudo. Os genes
413 do tipo tRNA (RNAtansferidor) são RNAs curtos não codificadores abundantes no
414 genoma que promovem a interação entre o código genético e aminoácidos e age como
415 uma molécula adaptadora no maquinário de translação de proteína (Mohanta & Bae,
416 2017).

417

418 **Resistência a nematoides gastrintestinais**

419 Nas regiões genômicas associadas à característica RV foram identificados 213
420 genes (Figura 1 e Tabela 4), dos quais 62 são genes ainda não caracterizados (LOC) e
421 cinco são do tipo tRNA. Nestas regiões estão localizados alguns genes com funções
422 importantes ligadas a resistência a doenças e ao funcionamento do sistema imunológico
423 com destaque para os genes *ABCG1* (*ATP binding cassette subfamily G member 1*),
424 *TFF* (*trefoil factor 3*), *TGFBR3* (*transforming growth factor beta receptor 3*), *NCK1*
425 (*NCK adaptor protein 1*), *EMC4* (*ER membrane protein complex subunit 4*), *TPBG*
426 (*trophoblast glycoprotein*), *THEMIS* (*protein THEMIS*), *TRIB1* (*tribbles pseudokinase*
427 *1*), *LYN* (*LYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase*), *PTK6* (*protein tyrosine*
428 *kinase 6*), *IRF8* (*interferon regulatory factor 8*), *PIK3C2A* (*phosphatidylinositol-4-*
429 *phosphate 3-kinase catalytic subunit type 2 alpha*), *NCR3LG1* (*natural killer cell*
430 *cytotoxicity receptor 3 ligand 1*), *IL18BP* (*interleukin 18 binding protein*) e *NUMA1*
431 (*nuclear mitotic apparatus protein 1*).

432



433
 434 Figura 1. Manhattan plot para a proporção de variância genética explicada por janelas
 435 de 10 SNPs adjacentes para resistência a nematoides gastrintestinais (RV) em ovinos
 436 Santa Inês

437

438 O maior número de genes importantes em processos ligados a imunidade
 439 presentes em regiões associadas a RV foram encontrados no OAR1 (Tabela 4), que é o
 440 maior cromossomo do genoma ovino. Os genes *ABCG1* (*ATP-binding cassette*
 441 *transporter G1*) e genes da família *TFF* (*Trefoil factor Family*), que têm funções ligadas
 442 a imunidade, estão abrigados na região entre 260,34-260,79 Mpb, que explicou 1,54%
 443 da variação para RV no OAR1. Em estudo com camundongos, Cheng et al., (2016)
 444 mostraram que o gene *ABCG1* apresenta grande expressão em células que atuam no
 445 sistema imune, como linfócitos T e macrófagos, assim como atua na homeostase de
 446 células T. Durante infecção por helmintos, os macrófagos são responsáveis pela
 447 regulação da resposta imune, cicatrização do tecido atacado e resistência à invasão
 448 parasitária (Mantovani et al., 2013). Os linfócitos e as células T atuam na secreção de
 449 anticorpos que atuam na resposta imune (Mcrae et al., 2015). Os genes *TFF1*, *TFF2* e

450 *TFF3* são envolvidos na proteção e cicatrização da mucosa intestinal e são ligados a
451 doenças inflamatórias. O gene *TFF3* é também conhecido por ser superexpresso durante
452 processos inflamatórios e em resposta aos danos da mucosa gastrintestinal em ovinos,
453 como descrito por Keane et al. (2006). Ingham et al. (2011), ao estudarem padrões
454 divergentes de expressão de grelina em ovinos geneticamente resistentes ou suscetíveis
455 a nematoides gastrintestinais, verificaram que o gene *TFF3* está associado a resposta
456 inata em ovelhas resistentes.

457 Na região do cromossomo 1 que explicou 0,57% da variação genética para RV
458 (67,98-68,61 Mpb) está localizado o gene *TGFBR3*, que participa em processos como
459 resposta imune (GO:0006955) e resposta a prostaglandina E (GO:0034695). As
460 prostaglandinas participam, por exemplo, da regulação de inflamações e resposta imune,
461 por meio da ativação da via metabólica ciclooxigenase (COX), na maior parte dos
462 tecidos e órgãos (Medeiros et al., 2012).

463 Na região 250,30-251,70 Mpb (OAR1), que explicou 0,51% da variação para RV,
464 está localizado o gene *NCK1*, que é um membro da família das proteínas adaptadoras da
465 região não catalítica da tirosina quinase (NCK) (Zhou et al., 2017). O gene *NCK1* tem
466 função molecular de inibidor da atividade de proteína quinase (GO:0004860), além de
467 atuar em processos biológicos como resposta fisiológica a estímulo causado por outro
468 organismo (GO:0051707), ativação (GO:0042110) e proliferação de células T
469 (GO:0042102). Algumas famílias de proteínas quinase (PK) como PKC e PKnG atuam
470 diretamente no sistema imune de animais, por meio da sinalização de células
471 imunológicas (Lim et al., 2015; Bach et al., 2018). A ativação de células T imaturas se
472 dá por meio de células que apresentam antígenos, o que dá início à resposta imune
473 adaptativa e resulta na liberação de citocinas, levando à diferenciação e proliferação de
474 mais células T (Mcrae et al., 2015). As citocinas secretadas pelas células T, quando

475 estas são estimuladas por antígenos de vermes, dão resposta imune do tipo Th2
476 (linfócito mediador primário da imunidade a nematoides), por meio de citocinas como
477 interleucina 4 (IL-4) (Williams, 2011).

478 Os genes *EMC4* (OAR7) e *TPBG* (OAR8) foram identificados por Atlija et al.
479 (2016) em conjuntos de genes candidatos associados à característica LogOPG e
480 envolvidos na resposta imune, em ovinos. Estes genes são componentes celulares que
481 constituem a membrana (GO:0016020) como componentes integrais desta camada
482 (GO:0016021). Na região que explicou 3,07% da variação para RV, no cromossomo 8,
483 foi detectado o gene *THEMIS*, que participa da via de sinalização do receptor de células
484 T (GO:0050852), assim como na seleção positiva (GO:0043368) ou negativa
485 (GO:0043383) dessas células. Há vários tipos de células T que desempenham papel
486 essencial na resposta imune em pequenos ruminantes (McRae et al., 2015). Em geral, a
487 resistência a nematoides gastrintestinais depende muito do tipo de células CD⁺ T, que
488 são classificadas em dois subtipos de células ajudantes (*T helper*), Th1 e Th2
489 (Krawczyk & Slota 2009). A resposta das células do tipo Th1 (*Type 1 T helper*) tem
490 sido tradicionalmente associada a resposta imune a protozoários (McRae et al., 2015).

491 No OAR9 foram encontrados os genes *TRIB1* (*Tribbles pseudokinase 1*) na janela
492 entre 27,56-28,08 Mpb, e *LYN* (*LYN proto-oncogene, Src family tyrosine kinase*), na
493 janela 36,06-36,64 Mpb, que apresentam grande potencial como candidatos à resistência
494 a nematoides gastrintestinais. O gene *TRIB1* participa da regulação positiva da
495 diferenciação de eosinófilos (GO:0045645) e macrófagos (GO:0045651), que são
496 células de defesa que atuam no sistema imunológico. O gene *LYN* promove a regulação
497 positiva de mastócitos (GO:0070668), que são células inflamatórias que podem
498 responder diretamente a patógenos ou enviar sinais a outros tecidos para modularem
499 tanto a resposta inata como a resposta imune adaptativa (Urb & Sheppard, 2012). Em

500 ovinos, a ativação de mastócitos induzida pela infecção por nematoides foi associada à
501 imunidade adquirida (McRae et al., 2015). O gene *LYN* também participa de
502 importantes processos biológicos ligados a imunidade, como por exemplo, a
503 homeostase de células B (GO:0001782), regulação da produção de citocina
504 (GO:0001817), regulação da agregação de plaquetas (GO:0090330) e via de sinalização
505 do receptor da superfície celular reguladora da resposta imune (GO:0002768).

506 O gene *PTK6*, localizado no cromossomo 13 (53,40-53,95 Mpb) atua no processo
507 de diferenciação de células do epitélio intestinal (GO:0060575). Haines et al. (2016)
508 relataram que a proteína PTK6 desempenha um papel na função da barreira do epitélio
509 intestinal, de modo que a desativação de PTK6 levou a grande aumento na função da
510 barreira epitelial basal, em camundongos. Após infecção por nematoides
511 gastrointestinais, as células epiteliais são as primeiras células do hospedeiro a entrarem
512 em contato com as larvas dos parasitas, uma vez que a barreira do muco tenha sido
513 rompida (Sorobetea et al., 2018). Assim, de acordo com estes autores, células epiteliais
514 saudáveis adjacentes àquelas infectadas podem perceber as moléculas derivadas das
515 secreções dos parasitas e/ou moléculas derivadas de tecidos associadas a danos para
516 assim darem início à cascata inflamatória. Em estudo com camundongos, estes mesmos
517 autores relataram que há fortes indícios da necessidade da ativação epitelial antes da
518 resposta imune.

519 A janela responsável pela maior variância genética para a característica resistência
520 a verminose (18,26%) está localizada no cromossomo 14 (10,96-11,59 Mpb). Para
521 resistência a nematoides do gênero *Nematodirus*, Riggio et al. (2013) também relataram
522 forte evidência de associação genômica no cromossomo 14, em um estudo com ovinos
523 da raça Scottish Blackface. No entanto, entre os genes encontrados na região do OAR14
524 associada a RV no presente estudo, apenas o gene *IRF8* se destaca por atuar, por

525 exemplo, em processos do sistema imunológico contra potencial ameaça interna ou
526 invasiva (GO:0006955), assim como na resposta de defesa a ação de bactérias
527 (GO:0042742) e protozoários (GO:0042832). Além disso, o gene *IRF8* é responsável
528 pela supressão do crescimento do simbionte dentro do organismo do hospedeiro
529 (GO:0044130), o que pode ser de grande importância para considerar este gene como
530 um forte candidato a seleção para resistência a nematoides gastrintestinais em ovinos da
531 raça Santa Inês.

532 Na região do OAR15 que explicou 0,69% da variação para RV (34,65-35,10
533 Mpb) foi identificado o gene *PIK3C2A*, que tem como função molecular a atividade da
534 enzima fosfatidilinositol 3-quinase (GO:0035004). As isoformas catalíticas p110gamma
535 e p110delta desta enzima são fundamentais para o desenvolvimento de células T (Webb
536 et al., 2005). De acordo com Zaros et al. (2014), a diferenciação de células T e a alta
537 produção de anticorpos estão associadas ao controle de verminoses, produção de ovos
538 de nematoides e resistência à infecção gastrintestinal, em ovinos. Além disso, redes
539 regulatórias associadas a células T estão relacionadas à resposta a infecção por
540 nematoides da espécie *Haemonchus contortus* (Li et al., 2012).

541 Na mesma região do cromossomo 15 relatada acima, está localizado o gene
542 *NCR3LGI*, que é um codificador de proteína relacionado a vias metabólicas como
543 sistema imune inato e processamento e apresentação de antígeno mediado pela classe 1
544 do MHC (Complexo Principal de Histocompatibilidade). O MHC desempenha papel
545 fundamental na resposta imune, de modo que vários estudos relataram a presença de
546 alguns marcadores que estão dentro ou próximos ao MHC que são associados com
547 resistência a parasitas gastrintestinais em pequenos ruminantes (Bolormaa et al., 2009;
548 Castillo et al., 2011; Alba-Hurtado & Muñoz-Guzmán, 2013).

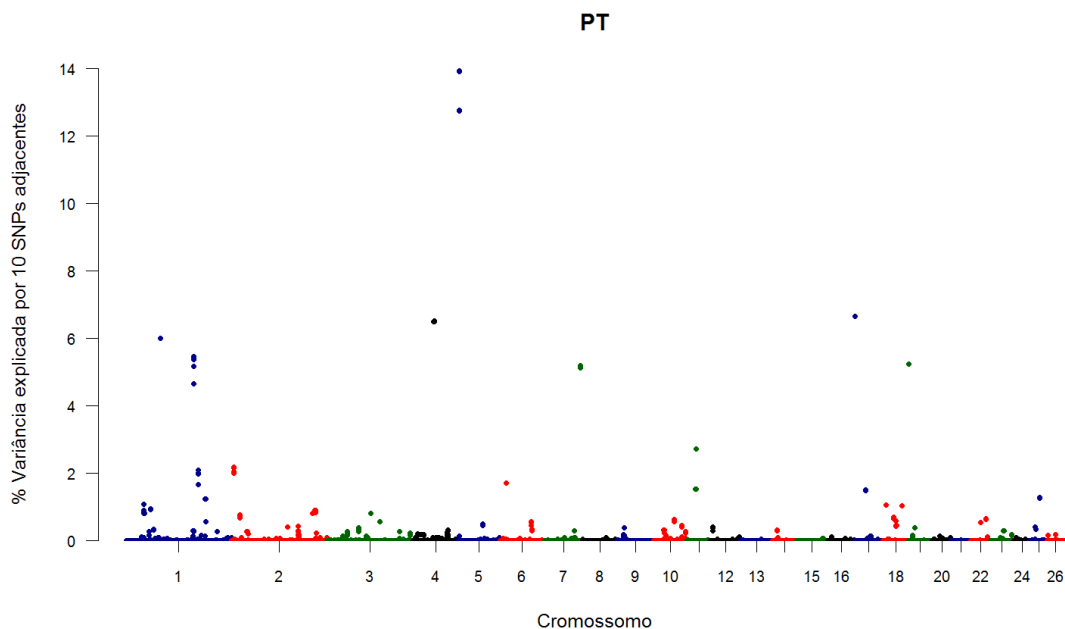
549 Na região genômica situada no OAR 15 que explicou 5,98% da variância genética
550 para RV estão localizados os genes *IL18BP* (*Interleukin 18 Binding Protein*) e *NUMAI*
551 (*Nuclear mitotic apparatus protein 1*). O gene *IL18BP* atua na resposta imune do tipo
552 Th1 (GO:0042088), que é associada a resistência a bactéria intracelular, fungos e
553 protozoários. O gene *NUMAI* está envolvido na formação e manutenção dos pólos do
554 fuso, no alinhamento e segregação dos cromossomas durante a divisão celular mitótica.
555 Em humanos, esse gene está envolvido na defesa imunológica de infecções virais da
556 influenza A, que inibe a replicação do vírus (Rahiam et al., 2018). Em estudo com
557 suínos, Kwak et al. (2014) relataram que o gene *NUMAI* provavelmente está associado
558 com a formação de vilosidades intestinais em recém-nascidos. De acordo com estes
559 autores, as vilosidades intestinais são fundamentais para a absorção adequada de
560 nutrientes, por meio da expansão do intestino delgado. Dey & Paul (2014) relataram que
561 a redução na absorção e retenção de fósforo em ovinos infectados com o parasita
562 *Trichostrongylus colubriformis* provavelmente está relacionada com a atrofia das
563 vilosidades intestinais, o que leva à anorexia dos indivíduos infectados.

564 Vários resultados sobre QTLs relacionados à contagem de ovos de diferentes
565 gêneros de nematoides por gramas de fezes estão relatados na plataforma SheepQTLdb.
566 Por exemplo, para a característica contagem de ovos totais por gramas de fezes (*fecal*
567 *egg count*) foram relatados QTLs em todos os cromossomos nos quais foram
568 encontradas regiões candidatas para a característica RV no presente estudo. De modo
569 geral, há falta de consenso entre grande parte dos estudos em relação a QTLs para
570 resistência a nematoides. De acordo com Riggio et al. (2014), a discrepância de
571 resultados em diferentes trabalhos pode ser justificada pela complexidade genética da
572 resistência a verminoses e pelo fato de que esses estudos envolvem grande amplitude de
573 raças ovinas, espécies de namatoides e técnicas experimentais.

574 Profundidade torácica

575 As regiões genômicas que explicaram pelo menos 0,5% de variância genética para
 576 PT estão localizadas nos cromossomos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 17, 18, 19, 22 e 25,
 577 onde estão presentes 175 genes (Figura 2 e Tabela 4).

578



579

580 Figura 2. Manhattan plot para a proporção de variância genética explicada por janelas
 581 de 10 SNPs adjacentes para profundidade torácica (PT) em ovinos Santa Inês.

582

583 No cromossomo 1 (187,44-188,40 Mbp) foram localizados alguns genes associados
 584 ao desenvolvimento muscular como *ITGB5* (*integrin subunit beta 5*), *HEG1* (*heart*
 585 *development protein with EGF like domains 1*) e *BOC* (*BOC cell adhesion associated,*
 586 *oncogene regulated*). O gene *ITGB5* atua no processo biológico de adesão celular
 587 (GO:0007155), que é uma das características principais do desenvolvimento de
 588 músculos esqueléticos e de outros tecidos. Enquanto isso, o gene *HEG1* atua no
 589 aumento no tamanho ou massa corporal de indivíduos multicelulares (GO:0035264). O
 590 gene *BOC* atua na regulação positiva da diferenciação de mioblasto (GO:0045663).

591 Mioblastos são células mononucleares que promovem o desenvolvimento de fibras de
592 músculos esqueléticos, os quais correspondem à maior parte da carne que é utilizada
593 para o consumo em animais destinados a corte (Shahjahan, 2015).

594 No cromossomo 2 (217,72-218,12 Mpb) está localizado o gene *TNPI* (*transition*
595 *protein 1*), que atua em importantes processos ligados à conformação corporal como
596 desenvolvimento de organismos multicelulares (GO:0007275) e diferenciação celular
597 (GO:0030154). Na região 114,53-114,92 Mpb do cromossomo 3, foi identificado o gene
598 *SYTI* (*synaptotagmin 1*), que participa de vários processos biológicos e funções
599 moleculares que envolvem o íon cálcio, por exemplo, ligação de íon cálcio
600 (GO:0005509), ligação de fosfolípido dependente de cálcio (GO:0005544) e regulação
601 de exocitose dependente de íon cálcio (GO:0017158). O cálcio é um componente
602 essencial do esqueleto e, portanto, indispensável para o desenvolvimento adequado dos
603 ossos (Van den Top, 2009). De acordo com este autor, aproximadamente 99% do cálcio
604 presente no corpo de ruminantes está localizado no esqueleto.

605 A região que explicou maior parte da variância genética aditiva para profundidade
606 torácica (13,92%) está presente no cromossomo 5. O gene *WNT3A* (*Wnt family member*
607 *3A*) é um dos genes mais importantes localizados nesta região, relacionados ao
608 desenvolvimento corporal. Este gene pertence à família *WNT* (*Wingless-Type MMTV*
609 *integration site family member*), que é uma glicoproteína secretada, rica em cisteína, e
610 está envolvida tanto em processos de desenvolvimento embrionário quanto em
611 processos fisiológicos. Pela alta capacidade de ligação das células e por meio de vias de
612 sinalização, esses processos são ativados para gerar uma grande variedade de células,
613 tecidos e morfologias, assim, as vias de sinalização são ativadas por moléculas
614 sinalizadoras de lipoproteínas extracelulares (Berridge, 2012). Dentre essas vias de
615 sinalização estão os fatores de crescimento e transformação (TGF- β) e fatores de

616 crescimento fibroblásticos (FGF) que são utilizadas ao longo do desenvolvimento dos
617 indivíduos (Bejsovec, 2005). Hayashi et al. (2007) investigaram as vias de sinalização
618 de *WNT* (*WNT2*, *WNT2B*, *WNT4*, *WNT5A*, *WNT5B*, *WNT7A* e *WNT11*) em ovinos e
619 detectaram ação nas vias de sinalização no útero e no início do período gestacional.

620 O gene *WNT3A* participa da diferenciação de osteoblastos (GO:0001649), que são
621 células responsáveis pela formação óssea, de modo que o processo de mineralização
622 depende da diferenciação e ativação destas células (Beloti & Rosa, 2005). Além disso, o
623 gene *WNT3A* está envolvido em outros processos biológicos diretamente ligados ao
624 desenvolvimento ósseo e muscular como regulação positiva do desenvolvimento de
625 músculo esquelético (GO:0048643), diferenciação de células de músculo esquelético
626 (GO:0035914), desenvolvimento da mesoderme (GO:0007498) e desenvolvimento de
627 organismos multicelulares (GO:0007275).

628 Na região genômica que explicou 0,63% da variação para PT no cromossomo 10
629 (53,34-53,99 Mpb) foi identificado o gene *EDNRB* (*endothelin receptor type B*), que
630 atua na sinalização mediada por cálcio (GO:0019722). Amorim et al. (2018) relataram a
631 presença do gene *EDNRB* em regiões genômicas associadas ao peso corporal adulto e
632 ao escore de condição corporal em ovinos da raça Santa Inês.

633 No cromossomo OAR11 também estão localizados potenciais genes candidatos
634 para profundidade torácica. Os resultados indicaram a presença do gene *ATP2A3*
635 (*ATPase sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺ transporting 3*) e *TRPV1* (*transient*
636 *receptor potential cation channel subfamily V member 1*), na região entre 23,59-24,22
637 Mpb, que explicou 2,72% da variação genética para PT, e o gene *SRR* (*serine*
638 *racemase*), na região do cromossomo 11 (22,85-23,55 Mpb) que explicou 1,54% da
639 variância. O gene *ATP2A3* participa de importantes processos que envolvem a presença
640 do íon cálcio, como transporte de íon cálcio pela transmembrana (GO:0070588). O gene

641 *TRPV1* (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*) tem função
642 molecular de atividade no canal de cálcio (GO:0005262) e atua nos processos
643 biológicos de transporte de íon cálcio (GO:0006816) e importação de íon cálcio através
644 da membrana plasmática (GO:0098703). O gene *SRR* (*serine racemase*) tem função
645 molecular de ligação do íon cálcio (GO:0005509).

646 Na região 28,83-29,27 Mpb do cromossomo 18 foi identificado o gene *OTUD7A*
647 (*OTU deubiquitinase 7A*), que desempenha função molecular de ligação do íon zinco
648 (GO:0008270). O zinco é essencial para o crescimento corporal de humanos e animais,
649 pois é um mineral necessário para o crescimento, desenvolvimento e manutenção de
650 ossos saudáveis (Yamaguchi, 2007). Este autor relata que o zinco tem efeito estimulante
651 na formação e mineralização de osteoblastos, ao mesmo tempo em que atua na inibição
652 da absorção de osteoclastos, que são células especializadas na absorção e remoção da
653 matriz mineralizada do tecido ósseo. Assim, o zinco atua de maneira importante na
654 preservação de massa óssea, que é determinante para o maior ou menor
655 desenvolvimento corporal em vertebrados.

656 No cromossomo 22 (40,26-40,73 Mpb) foi identificado o gene *FGFR2* (*fibroblast*
657 *growth factor receptor 2*), que é um componente celular da matriz extracelular que
658 contém colágeno (GO:0062023). O colágeno desempenha importante papel na
659 capacidade do osso em absorver energia, de modo que parte da variação da força óssea
660 provavelmente este relacionada a diferenças na qualidade da matriz de colágeno
661 (Viguet-Carrin et al., 2006).

662 Há poucos relatos de QTLs para as características relacionadas à conformação
663 corporal em ovinos. Para profundidade do peito, apenas o trabalho de Trukhachev et al.
664 (2016) é mencionado na plataforma SheepQTLdb. Estes autores relataram um QTL no
665 cromossomo 9 (31,9-31,9 Mpb) relacionado a esta característica. No presente estudo

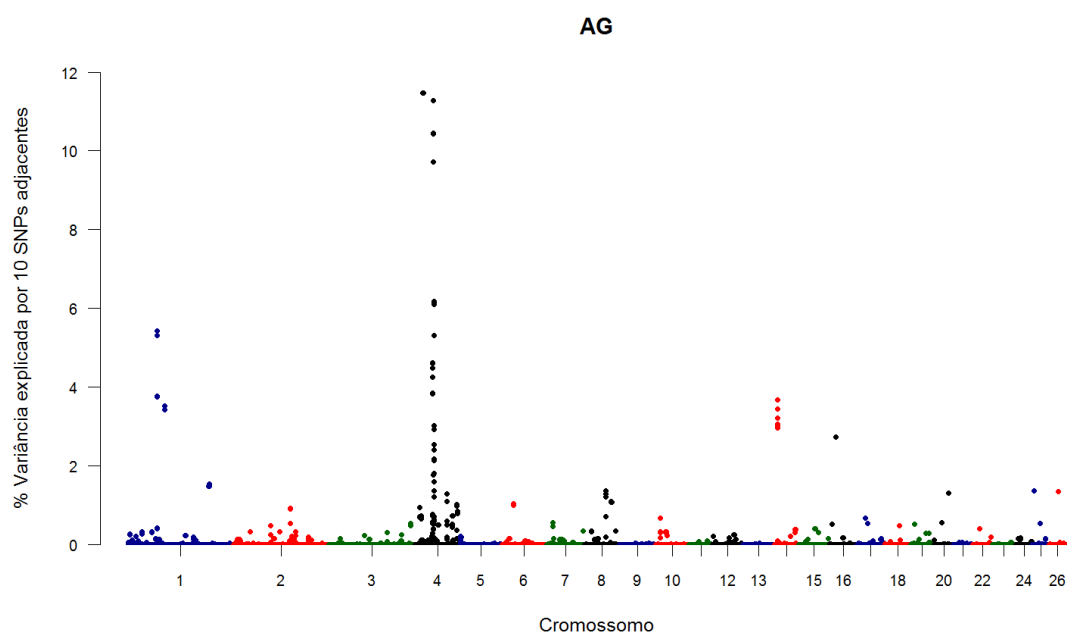
666 não foi encontrada região genômica no cromossomo 9 com associação significativa para
667 profundidade torácica.

668

669 **Altura da garupa**

670 Para a característica altura da garupa (AG), foram identificadas regiões com
671 associação genômica nos cromossomos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 14, 16, 17, 19, 20, 25 e 26
672 (Figura 3 e Tabela 6).

673



674

675 Figura 3. Manhattan plot para a proporção de variância genética explicada por janelas
676 de 10 SNPs adjacentes para altura da garupa (AG) em ovinos Santa Inês.

677

678 No cromossomo 1 foram identificados os genes *PALMD* (*Palmdelphin*) e *TBX15*
679 (*T box-15*), que apresentam importantes funções ligadas ao metabolismo ósseo em
680 mamíferos. O Gene *PALMD* atua no processo de modulação e configuração da forma
681 celular (GO:0008360). A forma ou estrutura das células ósseas é essencial para
682 proporcionar vigor e desenvolvimento saudável do esqueleto (Viguet-Carrin et al.,

683 2006). O gene *TBX15* (*T box-15*) desempenha papel no controle de células precursoras
684 mesenquimais e condrocitos, além de participar no desenvolvimento do sistema
685 esquelético na fase embrionária e no desenvolvimento de vários componentes do
686 esqueleto (Singh et al., 2005). As células mesenquimais formam outros tipos de células
687 como condroblastos e osteoblastos, que são células cartilaginosas com função de
688 sustentação, revestimento de superfícies articulares, facilitação de movimentos e são
689 fundamentais para o crescimento de ossos longos (Mohamed, 2008). Wang et al. (2016)
690 encontraram o gene *TBX15* relacionado ao tamanho corporal em caprinos.

691 No cromossomo 3 (212,20-212,62 Mpb) foram identificados os genes *CACNA1C*
692 (*calcium voltage-gated channel subunit alpha1 C*) e *CACNA2D4* (*calcium voltage-*
693 *gated channel auxiliary subunit alpha2delta 4*), que estão diretamente envolvidos no
694 metabolismo ósseo. O gene *CACNA1C* atua em importantes atividades do cálcio como
695 transporte de íon cálcio, complexo de canal de cálcio dependente de voltagem
696 (GO:0005891), atividade do canal de cálcio (GO:0005262) e ligação de calmodulina
697 (GO:0005516). A calmodulina atua juntamente com cálcio na via de sinalização
698 cálcio/calmodulina, que desempenha função crítica na formação, atividade e apoptose
699 de osteoclastos (Seales et al., 2006). A calmodulina age como um sensor cálcico de
700 ligação de cálcio intracelular que pode ligar centenas de proteínas alvos e, assim, afetar
701 diferentes vias metabólicas (Lee, 2018). O gene *CACNA2D4* também constitui um
702 componente celular do complexo de canal de cálcio dependente de voltagem, no qual
703 também desempenha função molecular (GO:0005245) e atua no transporte de íon cálcio
704 pela transmembrana.

705 No cromossomo 4, foram identificados dois genes importantes ligados ao
706 metabolismo ósseo. O gene *SFRP4* (*secreted frizzled related protein 4*), localizado em
707 região genômica associada a AG no cromossomo 4 (49,46-49,84 Mpb), está envolvido

708 no desenvolvimento de organismos multicelulares (GO:0007275), na morfogênese dos
709 ossos (GO:0060349) e atua como regulador extracelular de Wnt na via de sinalização
710 desta proteína (GO:0016055). Em estudo com camundongos, Mastaitis et al. (2015)
711 observaram que indivíduos com deficiência do gene *SFRP4* apresentaram baixa
712 expressão de Wnt e sofreram alterações no comprimento corporal, densidade mineral
713 óssea, assim como no gasto de energia e consumo alimentar. A sinalização de Wnt por
714 meio da via canônica (Wnt/ β -catenina) é responsável pelo aumento da massa óssea por
715 meio de diferentes mecanismos como a renovação de células-tronco, estímulo de
716 replicação de preosteoblastos, indução de osteoblastogênese e inibição de apoptose de
717 osteoblastos e osteócitos (Krishnan et al., 2006). Na região 111,63-112,18 Mpb do
718 OAR4 foi identificado o gene *RARRES2* (*retinoic acid receptor responder 2*), que tem
719 função de componente celular da matriz extracelular que contém colágeno. O colágeno
720 compreende aproximadamente 90% da matriz orgânica óssea e atua na mineralização
721 óssea (Mohamed, 2008).

722 No cromossomo 8 (69,51-69,96 Mpb) está localizado o gene *EPM2A* (*EPM2A*
723 *glucan phosphatase, laforin*), que atua em diferentes funções ligadas ao
724 desenvolvimento corporal, como regulação do crescimento celular (GO:0001558),
725 transporte de íon cálcio e via de sinalização Wnt. Zhang et al. (2013) identificaram que
726 o SNP OAR8_16297646.1 está relacionado ao desenvolvimento ponderal de ovinos e
727 está localizado em região genômica próxima ao homólogo do gene *EPM2A* em bovinos.

728 Na região do cromossomo 16 (6,39-6,77 Mpb) que explicou 0,53% da variação
729 para altura da garupa, foi identificado o gene *MSX2* (*msh homeobox 2*), que desempenha
730 papel importante como regulador transcricional no desenvolvimento e formação dos
731 ossos (Mirzayans et al., 2012). Os fatores de transcrição Msx2 e Bapx1 dão suporte no
732 envolvimento de células mesenquimais com a linhagem de osteoblastos mediada pelo

733 fator Runx2, de modo que as proteínas Bapx1 e Msx2 promovem a atuação de Runx2
734 em uma cascata de transcrição que regula a diferenciação de osteoblastos (Javed et al.,
735 2010). Tribioli & Lufkin (1999) verificaram que camundongos deficientes em Msx2 e
736 Bapx1 apresentaram displasia severa do esqueleto ossificado e forte redução na
737 expressão de Runx2 em células mesenquimais progenitoras jovens.

738 Na plataforma SheepQTLdb, em relação à altura corporal, apenas no trabalho de
739 Kominakis et al. (2017) foi relatado QTL em cromossomo no qual foi encontrada região
740 genômica com associação significativa para altura da garupa. Estes autores relataram
741 um QTL na região 63,7 Mpb do cromossomo 10. No presente estudo, a região genômica
742 associada com AG no cromossomo 10 está localizada entre 11,48-11,99 Mpb.

743

744 **Análise de enriquecimento**

745 No enriquecimento de anotação funcional das regiões significativas realizado pela
746 análise de ontologia gênica utilizando a ferramenta DAVID v6.8, com base na espécie
747 *Ovis aries*, foram identificados termos de ontologia gênica para todas as características,
748 com exceção de RV (Tabela 7). O processo glicolítico (GO:0006096) foi enriquecido
749 com o conjunto gênico relacionado a profundidade torácica. A glicólise aeróbica
750 desempenha um importante papel na função e diferenciação de osteoblastos, por meio
751 do uso intermitente do hormônio paratireoide ou de seu fragmento terminal-N
752 conhecido como teriparatida, que promovem de forma eficiente a formação óssea (Esen
753 & Long, 2014).

754 Com uso do conjunto gênico completo, apenas um processo biológico e um
755 componente celular significativos foram enriquecidos ($P < 0,01$). Provavelmente esta
756 pequena quantidade de resultados na análise de enriquecimento é devida à escassez de
757 estudos sobre genes relacionados ao tamanho corporal em ovinos. No entanto, o

758 processo biológico regulação de pH (GO:0006885), que foi enriquecido com uso do
759 conjunto gênico completo é interessante para a expressão de todas as características em
760 estudo, pois a manutenção de pH fisiológico intracelular e extracelular é crucial para o
761 funcionamento normal das células. De acordo com Yuan et al. (2016), uma alteração no
762 pH para um ambiente mais ácido pode levar a, por exemplo, funcionamento anormal de
763 células, doenças infecciosas e remodelamento ósseo. Arnett (2008) relatou que a
764 acidose pode ocorrer localmente no organismo como resultado de inflamações,
765 infecções, entre outros fatores que podem afetar a função de células como osteoblastos e
766 comprometerem o desenvolvimento corporal.

767 Um total de 12 vias KEGG também foi enriquecido ($P < 0,05$) com uso da
768 ferramenta DAVID (Tabela 8). Vários genes não caracterizados do tipo LOC foram
769 identificados na via transdução olfatória (oas04740), que foi enriquecida com uso do
770 conjunto gênico relacionado a PT e com o conjunto gênico completo, em que
771 apareceram genes identificados em regiões associadas a PT e a RV. Mais estudos devem
772 ser realizados para identificar uma possível relação entre genes que influenciam a
773 atividade olfatória e atividades ligadas a imunidade e desenvolvimento corporal. O
774 conjunto gênico relacionado a PT também possibilitou o enriquecimento da via
775 glicólise/gliconeogênese (oas00010) e da via de sinalização de cálcio (oas04020), que
776 estão diretamente ligadas ao desenvolvimento ósseo e muscular e também foram
777 significativamente enriquecidas ($P < 0,05$) com uso do conjunto gênico completo.

778 A identificação da via oas04020 ressalta a influência que o cálcio apresenta na
779 manutenção da imunidade e desenvolvimento corporal em ruminantes. Em animais de
780 diferentes espécies, a falta de minerais, principalmente cálcio, tem sido amplamente
781 associada a sinais de imunodeficiência, assim como alterações na composição
782 corporal e esquelética têm sido associadas a infecções parasitárias (Fekete & Kellems,

2007; Pathak, 2017). Do mesmo modo, a identificação de genes localizados nas regiões associadas a PT e AG na via oas00010, mostra que genes ligados ao desenvolvimento de diferentes partes do corpo atuam em comum nesta via que é responsável pelo metabolismo da glicose, que é um componente fundamental para a manutenção da homeostase de todas as células corporais. Em animais ruminantes adultos, a glicose é inteiramente derivada da gliconeogênese (Underwood et al., 2015). Varney (2010) relatou que genes associados ao metabolismo de glicose desempenham papel importante na remodelação e metabolismo ósseo. De acordo com esta autora, os osteoblastos expressam receptores de insulina e favorecem o metabolismo da glicose por meio do hormônio osteocalcina.

793

794

Conclusão

Várias regiões poligênicas associadas às características em estudo foram identificadas, o que sugere que a resistência a verminose e características de tamanho e conformação corporal apresentam herança poligênica, controlada por muitas variantes genéticas de pequeno efeito.

Os resultados mostraram diferentes regiões genômicas que abrigam genes com efeito conhecido, porém vários genes ainda não caracterizados (LOC) também foram identificados, de modo que esta informação pode ser de grande importância para a utilização em futuros estudos genômicos realizados em ovinos deslanados.

Os genes identificados nas regiões genômicas associadas às características em estudo possibilitaram a detecção de vias funções fisiológicas que serão úteis para o melhor entendimento dos mecanismos responsáveis pela expressão da resistência parasitária e desenvolvimento corporal em ovinos.

807 Os genes candidatos encontrados poderão auxiliar na seleção de animais mais
808 resistentes e com melhor desenvolvimento corporal.

809

810

Referências

811 AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D.L.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.;
812 LAWLOR, T.J. *Hot topic*: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and
813 genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of Dairy**
814 **Science**, v.93, n.2, p.743-752, 2010. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2730>.

815 ALBA-HURTADO, F.; MUÑOZ-GUZMÁN, M.A. Immune Responses Associated
816 with Resistance to Haemonchosis in Sheep. **BioMed Research International**, v.2013,
817 n.162158, p.1-11, 2013. DOI: <https://dx.doi.org/10.1155/2013/162158>.

818 ALVARENGA, A.B.; ROVADOSCKI, G.A.; PETRINI, J.; COUTINHO, L.L.;
819 MOROTA, G.; MATTHEW L.; SPANGLER, L.M.; PINTO, L.F.B.; CARVALHO,
820 G.G.C.; MOURÃO, G.B. Linkage disequilibrium in Brazilian Santa Inês breed, *Ovis*
821 *aries*. **Scientific Reports**, v.8, n.8851, p.1-11, 2018. DOI:
822 <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-27259-7>.

823 AMORIM, S.T.; KLUSKA, S.; BERTON, M.P.; LEMOS, M.V.A.; PERIPOLLI, E.;
824 STAFUZZA, N.B.; MARTIN, J.F.; ÁLVAREZ, M.S.; GAVIÑA, B.V.; TORO, M.A.;
825 BANCHERO, G.; OLIVEIRA, P.S.; GRIGOLETTO, L.; ELER, J.P.; BALDI, F.;
826 FERRAZ, J.B.S. Genomic study for maternal related traits in Santa Inês sheep breed.
827 **Livestock Science**, v.217, p.76–84, 2018. DOI:
828 <https://dx.doi.org/10.1016/j.livsci.2018.09.011>.

829 ARNETT, T.R. Extracellular pH Regulates Bone Cell Function. **The Journal of**
830 **Nutrition**, v.138, n.2, p.415S–418S, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/138.2.415s>.

- 831 ATLIJA, M.; ARRANZ, J.J.; MARTINEZ-VALLADARES, M.; GUTIÉRREZ-GIL, B.
832 Detection and replication of QTL underlying resistance to gastrointestinal nematodes in
833 adult sheep using the ovine 50K SNP array. **Genetics, Selection, Evolution**, v.48, n.4,
834 p.1-16, 2016. doi: 10.1186/s12711-016-0182-4.
- 835 BACH, H.; RICHARD-GREENBLATT, M.; BACH, E.; CHAFFER, M.; LAI, W.;
836 KEEFE, G.; BEGG, D.J. Protein Kinase G Induces an Immune Response in Cows
837 Exposed to *Mycobacterium avium* Subsp. *Paratuberculosis*. **BioMed Research**
838 **International**, v.2018, n.1450828, p.1-9, 2018. DOI:
839 <https://doi.org/10.1155/2018/1450828>.
- 840 BEJSOVEC, A. Wnt pathway activation: new relations and locations. **Cell**, v.120, n.1,
841 p.11-14, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.021>.
- 842 BELOTI, M.M.; ROSA, A.L. Osteoblast Differentiation of Human Bone Marrow Cells
843 Under Continuous and Discontinuous Treatment with Dexamethasone. **Brazilian**
844 **Dental Journal**, v.16, n.2, p.156–161, 2005. DOI: [https://doi.org/10.1590/s0103-](https://doi.org/10.1590/s0103-64402005000200013)
845 [64402005000200013](https://doi.org/10.1590/s0103-64402005000200013).
- 846 BERRIDGE, M.J. Cell Signalling pathways. In: BERRIDGE, M. J. **Cell Signalling**
847 **Biology**, Portland: Press Limited. v.2, p.1-130, 2012. DOI: [https://doi.org/](https://doi.org/10.1042/csb0001002)
848 [10.1042/csb0001002](https://doi.org/10.1042/csb0001002).
- 849 BERTON, M.P.; SILVA, R.M.O.; PERIPOLLI, E.; STAFUZZA, N.B.; MARTIN, J.F.;
850 ÁLVAREZ, M.S.; GAVINÃ, B.V.; TORO, M.A.; BANCHERO, G.; OLIVEIRA, P.S.;
851 ELER, J.P.; BALDI, F.; FERRAZ, J.B.S. Genomic regions and pathways associated
852 with gastrintestinal parasites resistance in Santa Inês breed adapted to tropical climate.
853 **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v.73, n.8, p.1-16, 2017. DOI:
854 <https://doi.org/10.1186/s40104-017-0190-4>.

- 855 BIAGIOTTI, D; SARMENTO, J.L.R.; Ó, A.O.; RÊGO NETO, A.A.; SANTOS, G.V.;
- 856 SANTOS, N.P.S.; TORRES, T.S.; NERI, V.S. Caracterização fenotípica de ovinos da
- 857 raça Santa Inês no Estado do Piauí. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**,
- 858 v.14, n.1, p.29-42, 2013.
- 859 BISHOP, S.C.; WOOLLIAMS, J.A. Genomics and disease resistance studies in
- 860 livestock. **Livestock Science**, v.166, p.190–198, 2014. DOI:
- 861 <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2014.04.034>.
- 862 BOLORMAA, S.; VAN DER WERF, J.H.J.; WALKDEN-BROWN, S.W.;
- 863 MARSHALL, K.; RUVINSKY, A. A quantitative trait locus for faecal worm egg and
- 864 blood eosinophil counts on chromosome 23 in Australian goats. **Journal of Animal**
- 865 **Breeding and Genetics**, v.127, n.3, p.207–214, 2009. DOI:
- 866 <https://doi.org/10.1111/j.1439-0388.2009.00824.x>.
- 867 CARNEIRO, H.; LOUVANDINI, H.; PAIVA, S.R.; MACEDO, F.; MERNIES, B.;
- 868 MCMANUS, C. Morphological characterization of sheep breeds in Brazil, Uruguay and
- 869 Colombia. **Small Ruminant Research**, v.94, p.58–65, 2010. DOI:
- 870 <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2010.07.001>.
- 871 CASTILLO, J.A.F.; MEDINA, R.D.M.; VILLALOBOS, J.M.B.; GAYOSSO-
- 872 VAZQUEZ, A.; ULLOA-ARVIZU, R.; RODRIGUEZ, R.; RAMIREZ, H.P.;
- 873 MORALES, R.A.A. Association between major histocompatibility complex
- 874 microsatellites, fecal egg count, blood packed cell volume and blood eosinophilia in
- 875 Pelibuey sheep infected with *Haemonchus contortus*. **Veterinary Parasitology**, v.177,
- 876 p.339–344, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.11.056>.
- 877 CHENG, H.; GADDIS, D.E.; WU, R.; MCSKIMMING, C.; HAYNES, L.D.;
- 878 TAYLOR, A.M.; MCNAMARA, C.A.; SORCI-THOMAS, M.; HEDRICK, C.C. Loss
- 879 of ABCG1 influences regulatory T cell differentiation and atherosclerosis. **The Journal**

880 of **Clinical Investigation**, v.126, n.9, p.3236–3246, 2016. DOI:
881 <https://doi.org/10.1172/JCI83136>.

882 CUNHA, M.; CARVALHO, F.F.R.; GONZAGA NETO, S.; CEZAR, M.F.
883 Características quantitativas de carcaça de ovinos Santa Inês confinados alimentados
884 com rações contendo diferentes níveis de caroço de algodão integral. **Revista Brasileira**
885 **de Zootecnia**, v.37, n.6, p.1112-1120, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/s1516->
886 [35982008000600023](https://doi.org/10.1590/s1516-35982008000600023).

887 DEY, A.; PAUL, S.S. Gastrointestinal Nematodiasis in Ruminants: Nutritional
888 Consequences and Ameliorations. **Indian Journal of Animal Nutrition**, v.31, n.2,
889 p.101-109, 2014.

890 ESEN, E.; LONG, F. Aerobic Glycolysis in Osteoblasts. **Current Osteoporosis**
891 **Reports**, v.12, n.4, p.433–438, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-014-0235-y>.

892 ESPIGOLAN, R.; BALDI, F.; BOLIGON, A.A.; SOUZA, F.R.; GORDO, D.G.;
893 TONUSSI, R.L.; CARDOSO, D.F.; OLIVEIRA, H.N.; TONHATI, H.; SARGOLZAEI,
894 M.; SCHENKEL, F.S.; CARVALHEIRO, R.; FERRO, J.A.; ALBUQUERQUE, L.G.
895 Study of whole genome linkage disequilibrium in Nellore cattle. **BMC Genomics**, v.14,
896 n. 305, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-305>.

897 FEKETE, S.G.; KELLEMS, R.O. Interrelationship of feeding with immunity and
898 parasitic infection: a review. **Veterinari Medicina**, v.52, n.4, p.131–143, 2007. DOI:
899 <https://doi.org/10.17221/2028-VETMED>.

900 GARCIA, M.V.; ANDREOTTI, R.; REIS, A.R.; AGUIRRE, A.A.R.; BARROS, J.C.;
901 MATIAS, J.; KOLLER, W.W. Contributions of the hair sheep breed Santa Ines as a
902 maintenance host for Rhipicephalus (Boophilus) microplus (Acari: Ixodidae) in Brazil.
903 **Parasites & Vectors**, v.7, n.515, p.1-4, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-014->
904 [0515-5](https://doi.org/10.1186/s13071-014-0515-5).

- 905 GEWEKE, J. Evaluating the accuracy of sampling-based approaches to the calculation
906 of posterior moments. In: BERNARDO, J.M.; BERGER, J.O.; DAVID, A.P.; SMITH,
907 A.F.M. **Bayesian statistics**. New York: Oxford University, 1992. p.625-631.
- 908 GUTIÉRREZ-GIL, B.; ALVAREZ, L.; LA FUENTE, L.F.; SANCHEZ, J.P.; SAN
909 PRIMITIVO, F.; ARRANZ, J.J. A genome scan for quantitative trait loci affecting body
910 conformation traits in Spanish Churra dairy sheep. **Journal of Dairy Science**, v.94
911 p.4119–4128, 2011. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2010-4027>.
- 912 HABIER, D.; FERNANDO, R.H.; KIZILKAYA, K.; GARRICK, D.J. Extension of the
913 Bayesian alphabet for genomic selection. **BMC Bioinformatics**, v.12, n.186, 2011.
914 DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-12-186>.
- 915 HAINES, R.J.; JUNIOR BEARD, R.S.; EITNER, R.A.; CHEN, L.; WU, M.H.
916 TNF α /IFN γ Mediated Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction Is Attenuated by
917 MicroRNA-93 Downregulation of PTK6 in Mouse Colonic Epithelial Cells. **PLoS**
918 **ONE**, v.11, n.4, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154351>.
- 919 HAYASHI, K.; BURGHARDT, R.C.; BAZER, F.W.; SPENCER, T.E. WNTs in the
920 Ovine Uterus: Potential Regulation of Periimplantation Ovine Conceptus Development.
921 **Endocrinology**, v.148, n.7, p.3496–3506, 2007. DOI: [https://doi.org/10.1210/en.2007-](https://doi.org/10.1210/en.2007-0283)
922 0283.
- 923 HUANG, D.W.; SHERMAN, B.T.; LEMPICKI, R.A. Bioinformatics enrichment tools:
924 paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. **Nucleic Acids**
925 **Research**, v.37, p.1-13, 2009a. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkn923>.
- 926 HUANG, D.W.; SHERMAN, B.T.; LEMPICKI, R.A. Systematic and integrative
927 analysis of large gene lists using DAVID Bioinformatics Resources. **Nature Protocols**,
928 v.4, p.44-57, 2009b. DOI: <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.211>.

- 929 IDRIS, A.; MOORS, E.; BUDNICK, C.; HERRMANN, A.; ERHARDT, G.; GAULY,
930 M. Is the establishment rate and fecundity of *Haemonchus contortus* related to body or
931 abomasal measurements in sheep?. **Animal**, v.5, n.8, p.1276-1282, 2011. DOI:
932 <https://doi.org/10.1017/S1751731111000292>.
- 933 INGHAM, A.; MENZIES, M.; HUNT, P.; REVERTER, A.; WINDON, R.;
934 ANDRONICOS, N. Divergent ghrelin expression patterns in sheep genetically resistant
935 or susceptible to gastrointestinal nematodes. **Veterinary Parasitology**, v.181, p.194-202,
936 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.007>.
- 937 JANSSENS, S.; VANDEPITTE, W. Genetic parameters for body measurements and
938 linear type traits in Belgian Bleu du Maine, Suffolk and Texel sheep. **Small Ruminant**
939 **Research**, v.54, p.13–24, 2004. DOI:
940 <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2003.10.008>.
- 941 JAVED, A.; CHEN, H.; GHORI, F.Y. Genetic and Transcriptional Control of Bone
942 Formation. **Oral of Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v.22, n.3,
943 p.283–293, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2010.05.001>.
- 944 KEANE, O.M.; ZADISSA, A.; WILSON, T.; HYNDMAN, D.L.; GREER, G.J.;
945 BAIRD, D.B.; MCCULLOCH, A.F.; CRAWFORD, A.M.; MCEWAN, J.C. Gene
946 expression profiling o Naive sheep genetically resistant and susceptible to
947 gastrointestinal nematodes. **BMC genomics**, v.7, n.42, p.1-12, 2006. DOI:
948 <https://doi.org/10.1186/1471-2164-7-42>.
- 949 KOMINAKIS, A.; HAGER-THEODORIDES, A.L.; ZOIDIS, E.; SARIDAKI, A.;
950 ANTONAKOS, G.; TSIAMIS, G. Combined GWAS and ‘guilt by association’-based
951 prioritization analysis identifies functional candidate genes for body size in sheep.
952 **Genetics Selection Evolution**, v.49, n.4, p.1-16, 2017. DOI:
953 <https://doi.org/10.1186/s12711-017-0316-3>.

- 954 KRAWCZYK, A.; SLOTA, E. Genetic markers to gastrointestinal nematode resistance
955 in sheep: a review. **Helminthologia**, v.46, n.1, p.3-8, 2009. DOI:
956 <https://doi.org/10.2478/s11687-009-0001-3>.
- 957 KRISHNAN, V.; BRYANT, H.U.; MACDOUGALD, O.A. Regulation of bone mass by
958 Wnt signaling. **The Journal of Clinical Investigation**, v.116, n.5, p.1202–1209, 2006.
959 DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI28551>.
- 960 KWAK, W.; KIM, J.N.; KIM, D.; HONG, J.S.; JEONG, J.H.; KIM, H.; CHO, S.; KIM,
961 Y.Y. Genome-wide DNA Methylation Profiles of Small Intestine and Liver in Fast-
962 growing and Slow-growing Weaning Piglets. **Asian Australasian Journal of Animal**
963 **Sciences**, v.27, n.11, p.1532-1539, 2014. DOI: <https://doi.org/10.5713/ajas.2014.14309>.
- 964 LEE, B.S. Myosins in Osteoclast Formation and Function. **Biomolecules**, v.8, n.157,
965 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom8040157>.
- 966 LI, R.W.; CHOUDHARY, R.K.; CAPUCO, A.V.; JUNIOR URBAN, J.F. Exploring the
967 host transcriptome for mechanisms underlying protective immunity and resistance to
968 nematode infections in ruminants. **Veterinary Parasitology**, v.190, p.1-11, 2012. DOI:
969 <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.06.021>.
- 970 LIM, P.S.; SUTTON, C.R.; RAO, S. Protein kinase C in the immune system: from
971 signalling to chromatin regulation. **Immunology**, v.146, n.4, p.508–522, 2015. DOI:
972 <https://doi.org/10.1111/imm.12510>.
- 973 MANTOVANI, A.; BISWAS, S.K.; GALDIERO, M.R.; SICA, A.; LOCATI, M.
974 Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. **Journal of**
975 **Pathology**, v.229, p.176–185, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.4133>.
- 976 MASTAITIS, J.; ECKERSDORFF, M.; MIN, S.; XIN, Y.; CAVINO, K.; AGLIONE,
977 J.; OKAMOTO, H.; NA, E.; STITT, T.; DOMINGUEZ, M.G.; SCHMAHL, J.P.; LIN,
978 C.; GALE, N.W.; VALENZUELA, D.M.; MURPHY, A.J.; YANCOPOULOS, G.D.;

- 979 GROMADA, J. Loss of SFRP4 Alters Body Size, Food Intake and Energy Expenditure
980 in Diet-Induced Obese Male Mice. **Endocrinology**, v.156, n.12, p.4502-4510, 2015.
981 DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2015-1257>.
- 982 MCMANUS, C.; PAIM, T.P.; MELO, C.B.; BRASIL, B.S.A.F.; PAIVA, S.R. Selection
983 methods for resistance to and tolerance of helminths in livestock. **Parasite**, v.21, n.56,
984 2014. DOI: <https://doi.org/10.1051/parasite/2014055>.
- 985 MCMANUS, C.; LOUVANDINI, H.; DALLAGO, B.; MELO, C.B.; SEIXAS, L.
986 **Escore corporal**. INCT: Informação Genético-Sanitária da Pecuária Brasileira.
987 Publicado on-line em: www.animal.unb.br, 2010.
- 988 MCRAE, K.M.; STEAR, M.J.; GOOD, B.; KEANE, O.M. The host immune response
989 to gastrointestinal nematode infection in sheep. **Parasite Immunology**, v.37, p.605-613,
990 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/pim.12290>.
- 991 MEDEIROS, A.; PERES-BUZALAF, C.; VERDAN, F.F.; SEREZANI, C.H.
992 Prostaglandin E2 and the Suppression of Phagocyte Innate Immune Responses in
993 Different Organs. **Mediators of Inflammation**, v.2012, n.327568, p.1-13, 2012. DOI:
994 <https://doi.org/10.1155/2012/327568>.
- 995 MIRZAYANS, F.; LAVY, R.; PENNER-CHEA, J.; BERRY, F.B. Initiation of Early
996 Osteoblast Differentiation Events through the Direct Transcriptional Regulation of
997 *Msx2* by *FOXC1*. **PLoS ONE**, v.7, n.11, p.1-8, 2012. DOI:
998 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049095>.
- 999 MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; LOURANCO, D.A.L.; MASUDA, Y.; AGUILAR, I.;
1000 LEGARRA, A.; VITEZICA, Z. **Manual for BLUPF90 of programs**. Disponível em:
1001 http://nce.ads.uga.edu/wiki/lib/exe/fetch.php?media=blupf90_all7.pdf. Acesso em:
1002 20 junho 2018.

- 1003 MOHAMED, A.M. An overview of bone cells and their regulating factors of
1004 differentiation. **Malaysian Journal of Medical Sciences**, v.15, n.1, p.4-12, 2008.
- 1005 MOHANTA, T.K.; BAE, H. Analyses of Genomic tRNA Reveal Presence of Novel
1006 tRNAs in *Oryza sativa*. **Frontiers in Genetics**, v.8, n.90, p.1-18, 2017. DOI:
1007 <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00090>.
- 1008 PATHAK, A.K. Nutritional Bases to Control Gastrointestinal Parasites of Livestock.
1009 **Journal of Dairy and Veterinary Sciences**, v.4, n.1, p.1-8, 2017. DOI:
1010 <https://doi.org/10.19080/JDVS.2017.04.555632>.
- 1011 RAHIAM, M.N.; KLEWES, L.; ZAHEDI-AMIRI, A.; MAI, S.; COOMBS, K.M.
1012 Global Interactomics Connect Nuclear Mitotic Apparatus Protein NUMA1 to Influenza
1013 Virus Maturation. **Viruses**, v.10, n.731, p.1-28, 2018. DOI: [https://doi.org/](https://doi.org/10.3390/v10120731)
1014 [10.3390/v10120731](https://doi.org/10.3390/v10120731).
- 1015 RAMOS, I.O.; REZENDE, M.P.G.; CARNEIRO, P.L.S.; SOUZA, J.C.; SERENO, J.R.;
1016 BOZZI, R.; MALHADO, C.H.M. Body conformation of Santa Inês, Texel and Suffolk
1017 ewes raised in the Brazilian Pantanal. **Small Ruminant Research**, v.172, p.42-47,
1018 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2019.01.011>.
- 1019 RIGGIO, V.; PONG-WONG, R.; SALLE, G.; USAI, M.G.; CASU, S.; MORENO,
1020 C.R.; MATIKA, O.; BISHOP, S.C. A joint analysis to identify loci underlying variation
1021 in nematode resistance in three European sheep populations. **Journal of Animal**
1022 **Breeding and Genetics**, v.131, p.426-436, 2014. DOI:
1023 <https://doi.org/10.1111/jbg.12071>.
- 1024 RIGGIO, V.; MATIKA, O.; PONG-WONG, R.; STEAR, M.J.; BISHOP, S.C. Genome-
1025 wide association and regional heritability mapping to identify loci underlying variation
1026 in nematode resistance and body weight in Scottish Blackface lambs. **Heredity**, v.110,
1027 p.420-429, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1038/hdy.2012.90>.

- 1028 SANTOS, G.V. **Estudo genômico aplicado ao melhoramento genético de ovinos**
1029 **tropicais para resistência à endoparasitas**. 2018. 103p. Tese (Doutorado) -
1030 Universidade Federal do Piauí, Teresina.
- 1031 SARMENTO, J.L.R.; BORGES, L.S.; CASTRO, O.C.C.; SANTOS NETO, P.A.;
1032 CARVALHO, T.L. **CAPRIOVI**. Programa de computador, número de registro
1033 BR517000024-7, Instituto Nacional de Propriedade Rural, 2017.
- 1034 SAS Institute Inc., **SAS OnlineDoc®**. Version 9, Cary, NC: SAS Institute Inc., 2004.
- 1035 SEALES, E.C.; MICOLI, K.J.; MCDONALD, J.M. Calmodulin Is a Critical Regulator
1036 of Osteoclastic Differentiation, Function, and Survival. **Journal of Cellular**
1037 **Biochemistry**, v.97, p.45–55, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.20659>.
- 1038 SENA, L.S.; SANTOS, G.V.; TORRES, T.S.; SOUSA JÚNIOR, A.; REGO NETO,
1039 A.A.; SARMENTO, J.L.R.; BIAGIOTTI, D. Parâmetros genéticos para características
1040 de carcaça e tamanho corporal em ovinos de corte. **Semina: Ciências Agrárias**, v.37,
1041 n.4, suplemento 1, p.2477-2486, 2016. DOI: [https://doi.org/10.5433/1679-](https://doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n4Sup1p2477)
1042 [0359.2016v37n4Sup1p2477](https://doi.org/10.5433/1679-0359.2016v37n4Sup1p2477).
- 1043 SHAHJAHAN, M.D. Skeletal muscle development in vertebrate animals. **Asian**
1044 **Journal of Medical and Biological Research**, v.1, n.2, p.139-148, 2015. DOI:
1045 <https://doi.org/10.3329/ajmbr.v1i2.25592>.
- 1046 SINGH, M.K.; PETRY, M.; HAENIG, B.; LESCHER, B.; LEITGES, M.; KISPERT,
1047 A. The T-box transcription factor Tbx15 is required for skeletal development.
1048 **Mechanisms of Development**, v.122, p.131–144, 2005. DOI:
1049 <https://doi.org/10.1016/j.mod.2004.10.011>.
- 1050 SOROBETEA, D.; SVENSSON-FREJ, M.; GRENCIS, R. Immunity to gastrointestinal
1051 nematode infections. **Immunology**, v.11, n.2, p.304-315, 2018. DOI:
1052 <https://doi.org/10.1038/mi.2017.113>.

- 1053 TRIBIOLI, C.; LUFKIN, T. The murine Bapx1 homeobox gene plays a critical role in
1054 embryonic development of the axial skeleton and spleen. **Development**, v.126, n.24,
1055 p.5699-5711, 1999.
- 1056 TRUKHACHEV, V.; SKRIPKIN, V.; KVOCHKO, A.; KULICHENKO, A.;
1057 KOVALEV, D.; PISARENKO, S.; VOLYNKINA, A.; SELIONOVA, M.; AYBAZOV,
1058 M.; GOLOVANOVA, N.; YATSYK, O.; KRIVORUCHKO A. Associations Between
1059 Newly Discovered Polymorphisms of the CEBPD GENE LOCUS and Body Parameters
1060 in Sheep. **Animal Biotechnology**, v.27, n.4, p.217-222, 2016. DOI:
1061 <https://doi.org/10.1080/10495398.2016.1168304>.
- 1062 UENO, H.; GONÇALVES, P.C. **Manual para diagnóstico das helmintoses de**
1063 **ruminantes**. Tokyo, Japan. Japan International Cooperation Agency. 4.ed. 1998. 149p.
- 1064 UNDERWOOD, W.J.; BLAUWIEKEL, R.; DELANO, M.L.; GILLESBY, R.;
1065 MISCHLER, S.A.; SCHOELL, A. Biology and Diseases of Ruminants (Sheep, Goats,
1066 and Cattle). In: FOX, J.G.; ANDERSON, L.C.; OTTO, G.M.; PRITCHETT-
1067 CORNING, K.R.; WHARY, M.T. (Ed). **Laboratory Animal Medicine**. Academic
1068 Press, 2015. p.623-694. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-409527-4.00015-8>.
- 1069 URB, M.; SHEPPARD, D.C. The role of mast cells in the defence against pathogens.
1070 **PLoS Pathogens**, v.8, n.4, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002619>.
- 1071 VAN DEN TOP, A.M. Reviews on the mineral provision in ruminants (I): CALCIUM
1072 METABOLISM AND REQUIREMENTS IN RUMINANTS. **Voor waardevolle**
1073 **voederwaarden**. Productschap Diervoeder. n.44, p.1-43, 2009.
- 1074 VAN WYK, J.A.; MALAN, F.S.; BATH, G.F. Rampant anthelmintic resistance insheep
1075 in South Africa – what are the options?. In: WORKSHOP OF MANAGING
1076 ANTHELMINTIC RESISTANCE IN ENDOPARASITES, Sun City, South África,
1077 1997. **Proceedings**. Sun City, 1997. p.51-63.

- 1078 VANRADEN, P.M. Efficient methods to compute genomic predictions. **Journal of**
1079 **Dairy Science**, v.91, p.4414-4423, 2008. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0980>.
- 1080 VARNEY, M.E. **Genetic and Environmental Factors Suggest that Dietary Fatty**
1081 **Acid Content, Lipid Metabolism, and Bone Properties are Key Regulators of**
1082 **Myeloid Progenitor Cell Frequency**. 2010. 155p. Tese (Doutorado) - Marshall
1083 University.
- 1084 VIGUET-CARRIN, S.; GARNERO, P.; DELMAS, P.D. The role of collagen in bone
1085 strength. **Osteoporos International**, v.17, n.319–336, 2006. DOI:
1086 <https://doi.org/10.1007/s00198-005-2035-9>.
- 1087 WANG, H.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; MUIR, W.M. Genome-wide
1088 association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. **Genetics**
1089 **Research**, v.94, n.2, p.73-83, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0016672312000274>.
- 1090 WANG, H.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; FERNANDO, R.L.;
1091 VITEZICA, Z.; OKIMOTO, R.; WING, T.; HAWKEN, R.; MUIR, W.M. Genome-
1092 wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes in a
1093 single-step (ssGWAS) for 6-week body weight in broiler chickens. **Frontiers in**
1094 **Genetics**, v.5, n.134, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00134>.
- 1095 WANG, X.; LIU, J.; ZHOU, G.; GUO, J.; YAN, H.; NIU, Y.; LI, Y.; YUAN, C.;
1096 GENG, R.; LAN, X.; AN, X.; TIAN, X.; ZHOU, H.; SONG, J.; JIANG, Y.; CHEN, Y.
1097 Whole-genome sequencing of eight goat populations for the detection of selection
1098 signatures underlying production and adaptive traits. **Scientific Reports**, v.6, n.38932,
1099 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep38932>.
- 1100 WEBB, L.M.C.; VIGORITO, E.; WYMANN, M.P.; HIRSCH, E.; TURNER, M.
1101 Cutting Edge: T Cell Development Requires the Combined Activities of the p110 g and
1102 p110 d Catalytic Isoforms of Phosphatidylinositol 3-Kinase. **The Journal of**

- 1103 **Immunology**, v.175, p.2783-2787, 2005. DOI:
1104 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.5.2783>.
- 1105 WILLIAMS, A.R. Immune-mediated pathology of nematode infection in sheep – is
1106 immunity beneficial to the animal?. **Parasitology**, v.138, p.547–556, 2011. DOI:
1107 <https://doi.org/10.1017/S0031182010001654>.
- 1108 WOOLASTON, R.R.; PIPER, L.R. Selection of Merino sheep for resistance to
1109 *Haemonchus contortus*: genetic variation. **Animal Science**, v.62, p.451-460, 1996. DOI:
1110 <https://doi.org/10.1017/S1357729800014995>.
- 1111 YAMAGUCHI, M. Role of Zinc in Bone Metabolism and Preventive Effect on Bone
1112 Disorder. **Biomedical Research on Trace Elements**, v.18, n.4, p.346-366, 2007. DOI:
1113 <https://doi.org/10.11299/brte.18.346>.
- 1114 YUAN, F.L.; XU, M.H.; LI, X.; XINLONG, H.; FANG, W.; DONG, J. The Roles of
1115 Acidosis in Osteoclast Biology. **Frontiers in Physiology**, v.7, n.222, p.1-9, 2016. DOI:
1116 <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00222>.
- 1117 ZAROS, L.G.; NEVES, M.R.M.; BENVENUTI, C.L.; NAVARRO, A.M.C.; SIDER,
1118 L.H.; COUTINHO, L.L.; VIEIRA, L.S. Response of resistant and susceptible Brazilian
1119 Somalis crossbreed sheep naturally infected by *Haemonchus contortus*. **Parasitology**
1120 **Research**, v.113, p.1155–1161, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-014-3753-8>.
- 1121 ZHANG, Z.; LIU, J.; DING, X.; BIJMA, P.; KONING, D.J.; ZHANG, Q. Best linear
1122 unbiased prediction of genomic breeding values using a trait-specific marker-derived
1123 relationship matrix. **PLoS One**, v.5, n.9, p.1-8, 2010. DOI:
1124 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012648>.
- 1125 ZHANG, L.; LIU, J.; ZHAO, F.; REN, H.; XU, L.; LU, J.; ZHANG, S.; ZHANG, X.;
1126 WEI, C.; LU, G.; ZHENG, Y.; DU, L. Genome-Wide Association Studies for Growth

- 1127 and Meat Production Traits in Sheep. **PLoS One**, v.8, n.6, p.1-12, 2013. DOI:
1128 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066569>.
- 1129 ZHOU, T.; LI, N.; LIU, S.; JIN, Y.; FU, Q.; GAO, S.; LIU, Y.; LIU, Z. The NCK and
1130 ABI adaptor genes in catfish and their involvement in ESC disease response.
1131 **Developmental and Comparative Immunology**, v.73, p.119-123, 2017. DOI:
1132 <https://doi.org/10.1016/j.dci.2017.03.016>.
- 1133 ZVINOROVA, P.I.; HALIMANI, T.E.; MUCHADEYI, F.C.; MATIKA, O.; RIGGIO,
1134 V.; DZAMA, K. Breeding for resistance to gastrointestinal nematodes – the potential in
1135 low-input/output small ruminant production systems. **Veterinary Parasitology**, v.225,
1136 p.19-28, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.05.015>.

Tabela 4. Resultados de associação genômica para resistência a nematoides gastrintestinais (RV) em ovinos Santa Inês

OAR ^a	Posição ^b	Genes ^c	%(σ_a^2) ^d
1	260342282-260798427	<i>ABCG1;TFF2; TMPRSS3; SLC37A1; TFF3; UBASH3A;TFF1; RSPH1; UMODL1</i>	1,54
	26771379-27238860	<i>FAM159A; ZYG11B; LOC105609512; SCP2; LOC101116777; LOC101116196; LOC101117028; TRNAC-GCA; LOC105609613; ZYG11A; LOC105609510; GPX7; SHISAL2A;COA7</i>	1,29
	67980081-68612927	<i>TGFBR3; KIAA1107; BRDT; EPHX4; TRNAE-UUC; LOC101116368; C1H1orf146</i>	0,57
	242404566-243039613	<i>SLC9A9; DIPK2A; LOC101105302; LOC105604089; C1H3orf58</i>	0,53
	250303323-251698259	<i>STAG1; PPP2R3A; MSL2; PCCB; SLC35G2; NCK1; LOC105604314; LOC105604292; LOC105606056; LOC101113038; TRNAC-GCA</i>	0,51
2	54739561-55150465	<i>TLE1</i>	0,79
	199949405-200474331	-	0,66
	195324546-195847631	<i>PLEKHA5; LOC101116645; LOC101122345</i>	2,91
3	221557300-221883025	-	1,42
	114868182-115196935	<i>SYT1; LOC105614696; LOC105612099</i>	0,90
	128476364-128823101	<i>PLEKHG7</i>	0,76
	83983779-84384147	<i>THUMPD2; TMEM178A; SLC8A1; LOC106991057</i>	0,51
5	75253550-75643223	-	0,83
7	25091091-25485446	<i>SLC12A6; KATNB1; NUTM1; EMC4; LPCAT4; NOP10; LOC101109974; LOC101121351; LOC105615658; LOC101121605; LOC101121098; LOC101110242; LOC101109710</i>	0,87
	66485386-66939336	<i>EXOC5; NAA30; SLC35F4; C7H14orf105; AP5M1; CCDC198; LOC106991286; LOC106991261</i>	0,69
8	6919043-7224951	<i>BCKDHB; LOC106991296; LOC105615815; LOC105615816; TTK;</i>	7,42
	52596145-53177973	<i>LOC101117851; LOC101116661; THEMIS; RIPPLY2; LOC101116409; PTPRK</i>	3,07
	30374437-30715503	<i>QRS1; AIM1; TRNAS-GGA; RTN4IP1; ATG5; CRYBG1</i>	1,82
	38853778-39267484	<i>LOC105611309; LOC105611308</i>	1,32
	26438898-26881134	<i>CDK19; AMD1; SLC22A16; RPF2; DDO; GTF3C6; LOC105609602</i>	0,59

Continua na próxima página

Continuação da Tabela 4

	9358595-9695019	<i>TPBG; LOC106991297</i>	0,55
	36057235-36642134	<i>PLAG1; LOC101116323; LOC101109282; IMPAD1; CHCHD7; SDR16C5; PENK; LYN; RPS20</i>	3,44
9	27559488-28080297	<i>LOC105611791; NSMCE2; ZNF572; LOC105616011; LOC105616009; KIAA0196; LOC105611789; SQLE; LOC101105336; WASHC5; TRIB1</i>	1,31
	39605952-40012716	<i>ASPH; LOC101118452; LOC105616031; CLVS1</i>	0,74
10	50243024-50770140	<i>LOC101102249; LOC101123052; TRNAE-CUC; TBC1D4</i>	3,93
12	47420042-47906646	<i>TP73; PRDM16; MEGF6; WRAP73; ARHGEF16; TPRG1L</i>	0,93
	67984857-68370294	<i>LOC106991472</i>	0,84
13	53400412-53953203	<i>KCNQ2; YTHDF1; DIDO1; SLCO4A1; TCFL5; BHLHE23; ARFGAP1; EEF1A2; BIRC7; COL9A3; OGFR; SLC17A9; CHRNA4; COL20A1; PPDPF; GID8; MRGBP; GMEB2; SRMS; STMN3; PTK6; FNDC11</i>	0,78
14	10964978-11587966	<i>GSE1; LOC106991584; LOC105616838; GINS2; IRF8; EMC8; C14H16orf74; LOC101105179; COX4II</i>	18,26
15	49616815-50248407	<i>RNF121; LRRC51; CLPB; PDE2A; INPPL1; NUMA1; TRNAG-CCC; IL18BP; ANAPC15; PHOX2A; TOMT; LAMTOR1; NUP98; FOLR1; FOLR2; FOLR3; LOC101118725; LOC101118216; LOC101117960; LOC101102838</i>	5,98
	34653703-35104956	<i>NUCB2; PLEKHA7; PIK3C2A; RPS13; ABCC8; NCR3LG1; LOC105602227; LOC101115154</i>	0,69
17	7939394-8373918	<i>LOC106991695; IQCM</i>	0,93
19	41420399-41800692	<i>FHIT</i>	0,50
21	10213417-10723340	<i>DLG2; LOC105603985</i>	0,52
22	22623730-22998339	<i>CNNM2; LOC105604370; PCGF6; LOC105604265; NT5C2; INA; AS3MT</i>	1,10
23	31279245-31731118	<i>ZNF521</i>	0,75

^aCromossomo ovino (OAR, *Ovis aries*)

^bPosição em pares de bases de acordo com o assembly do genoma ovino Oar_v4.0

^cGenes identificados de acordo com o assembly Oar_v4.0

^dPorcentagem de variância genética explicada por janelas de 10 SNPs adjacentes

Tabela 5. Resultados de associação genômica para profundidade torácica (PT) em ovinos Santa Inês

OAR ^a	Posição ^b	Genes ^c	%(σ_a^2) ^d
1	89554322-89971194	<i>MAGI3; LOC105609244; LOC101118649; LRIG2</i>	6,00
	176219079-176690213	<i>CFAP44; USF3; SIDT1; ATP6V1A; LOC105616910; NAA50; BOC; SPICE1</i>	5,46
	187443132-188401678	<i>MUC13; SLC12A8; OSBPL11; LRCH3; RPL35A; HEG1; TRNAW-CCA; SNX4; LOC101117979; LMLN; LOC101121396; LOC101121910; IQCG; UMPS; ITGB5; ZNF148</i>	2,10
	207033552-207446282	<i>LOC105603190;</i>	1,25
	46453301-47028595	<i>NEGR1; LOC105609898</i>	1,08
	63851787-64183372	-	0,95
2	6027713-6572484	<i>ASTN2</i>	2,18
	217715126-218115665	<i>TRNAC-ACA; TRNAW-CCA; LOC105610629; LOC105610630; TNPI; LOC105610631; LOC105610626</i>	0,91
	211394321-211897986	<i>LOC101107850; TRNAC-GCA</i>	0,82
	21973301-22518811	<i>PLPPR1; MSANTD3-TMEFF1; MURC</i>	0,76
	114527227-114916125	<i>SYTI</i>	0,82
3	137557292-138070029	<i>LOC101103713; C3H12orf54; LOC101103970; LOC101104739; LOC101104986; LOC101105237; LOC101104481; LOC101105490; LOC101105739; ZNF641; LOC101105997; LOC101106252; LOC105611712; LOC101106515; ASB8; PFKM; LOC105611714; CCDC184; LOC101106764; LOC101123547</i>	0,59
4	55432535-55788301	<i>C4H7orf60; LOC101108567; LOC105610465; TMEM168; BMT2</i>	6,52
5	2386068-2838687	<i>OBSCN; MRPL55; WNT3A; ARF1; LOC106990652; IBA57; WNT9A; GUK1; GJC2; LOC105615188; C5H1orf35; LOC101123118; TRIM11</i>	13,92
6	16680511-17068471	<i>RPL34; OSTC; ETNPPL</i>	1,71
	81557704-82749999	<i>TRNAW-CCA</i>	0,56
7	94097970-94573688	<i>FLRT2</i>	5,20
10	53337540-53988450	<i>SLAIN1; EDNRB</i>	0,63
11	23592559-24224499	<i>LOC101120421; TRPV3; ITGAE; ZZEF1; LOC101119653; TRPV1; P2RX5; TRNAG-CCC; ATP2A3; LOC101109107; ASPA; SHPK; P2RX1; LOC105614242; SPATA22; CTNS; NCBP3; LOC101108065; LOC101120929; TAX1BP3; CAMKK1; LOC101108324; LOC101120675; EMC6; LOC101109629; GSG2; LOC101108585; LOC101109894;</i>	2,72

Continua na próxima página

Continuação da Tabela 5

		<i>LOC101120175; LOC101119916; LOC101109373; HASPIN; LOC101102882</i>	
	22847898-23546299	<i>SMG6; METTL16; LOC105616320; RAPIGAP2; SRR; LOC105611251; LOC106991415; LOC105611254; TSR1; SGSM2; PAFAH1B1; LOC105611253; TRNAG-CCC; CLUH; LOC101106784; MNT; LOC101106536; LOC105611252; LOC101107296; LOC101107034</i>	1,54
	47321-497011	<i>TMEM192; KLHL2; LOC101120696; LOC105602685; MSMO1; LOC105602686; CPE</i>	6,64
17	28351570-28905683	<i>LOC105602775; SCLT1; JADE1; LOC101109485; C17H4orf33; LOC101109213; LOC101108955</i>	1,51
	9832489-10227823	-	1,06
	50779717-51325940	-	1,05
18	28829124-29271902	<i>OTUD7A</i>	0,70
	34023829-34454441	<i>STXBP6</i>	0,60
19	275467-893935	<i>VOPPI; EGFR; DBNL; LOC106990554; LANCL2; PGAM2</i>	5,23
	40264301-40726507	<i>FGFR2; ATE1; LOC105604329</i>	0,65
22	25926456-26438561	<i>SORCSI</i>	0,56
	25349846-25759619	<i>HK1; TSPAN15; LOC105604969; LOC106991930; TACR2; NEUROG3; SUPV3L1; HKDC1; FAM241B</i>	1,28

^aCromossomo ovino (OAR, *Ovis aries*)

^bPosição em pares de bases de acordo com o assembly do genoma ovino Oar_v4.0

^cGenes identificados de acordo com o assembly Oar_v4.0

^dPorcentagem de variância genética explicada por janelas de 10 SNPs adjacentes

Tabela 6. Resultados de associação genômica para altura da garupa (AG) em ovinos Santa Inês

OAR ^a	Posição ^b	Genes ^c	%(σ_a^2) ^d
1	75886743-76388399	<i>PALMD; AGL; FRRS1</i>	5,43
	95232859-95799358	<i>TBX15; WARS2</i>	3,53
	211066888-211564085	<i>NLGN1; LOC105603240</i>	1,54
2	147899557-148306484	<i>RBMS1; LOC105609411</i>	0,94
3	212197931-212619441	<i>CACNA1C; LOC105614863; LOC105609997; CECR1; CECR5; LOC106991091; IL17RA; ADIPOR2; CACNA2D4; LRTM2; DCP1B</i>	0,54
	21291914-21723057	<i>LOC105615149</i>	11,47
4	48181752-48737779	<i>LOC105615003; COG5; SLC26A4; PRKAR2B; GPR22; DUS4L; HBP1; LOC106991127; LOC106991126; BCAP29; LOC105611148</i>	11,28
	50517014-50910601	<i>CTTNBP2; LOC106991129; CFTR; ASZ1</i>	6,19
	45729067-46320680	<i>LOC105615000; KMT2E; SRPK2</i>	4,61
	49457649-49836791	<i>NRCAM; PNPLA8; EPDR1; LOC105613812; LOC101106767; SFRP4; NME8</i>	2,55
	83383263-84041415	<i>LOC105609673</i>	1,29
	109346025-109810763	<i>CNTNAP2</i>	1,02
	12757541-13083649	<i>PDK4; LOC106991121; DYNCH1</i>	0,95
	111627417-112181582	<i>TRNAC-GCA; ZNF212; ZNF777; ZNF746; ZNF282; KRBA1; SSPO; ZNF467; ATP6V0E2; ZNF862; ZNF398; ZNF775; RARRES2; LRRC61; ZBED6CL; LOC105610309; LOC106991145; ; ZNF783; LOC106991146; REPIN1</i>	0,85
	46849389-47383115	<i>ATXN7L1; LOC105609617; CDHR3; SYPL1; LOC106991115; NAMPT</i>	0,78
	16245066-16604356	<i>LOC101121594; NXPH1; ICA1</i>	0,74
5	98425638-98863198	<i>CALD1; AGBL3; C4H7orf49; TMEM140; WDR91; STRA8; CYREN; LOC101122855; LOC101107957; LOC105607520</i>	0,73
	97563745-97952298	<i>EXOC4; LRGUK; SLC35B4; LOC106991103</i>	0,53
6	61118806-61787351	<i>SEPT7; HERPUD2; LOC105610410; LOC105610411; TBX20</i>	0,51
	31053605-31448835	<i>LOC106991211; GRID2</i>	1,05
7	16792175-17199461	<i>LOC106991254</i>	0,58
8	55053726-55412478	<i>ARHGAP18; LOC101119054; TMEM244; L3MBTL3</i>	1,37

Continua na próxima página

Continuação da Tabela 6

	69505647-69964937	<i>LOC101102246; EPM2A; TRNAG-CCC; FBXO30</i>	1,10
10	11475768-11992263	<i>ELF1; SUGT1; LOC105616126; TRNAK-CUU; WBP4; KBTBD7; KBTBD6; NAA16; MTRF1; RGCC</i>	0,67
14	7188991-7853504	<i>PKDIL2; LOC106990575; LOC105613298; CMIP; GAN; BCO1; LOC105613903; PLCG2</i>	3,68
16	16866467-17300038	<i>IPO11; LRRC70; KIF2A; DIMT1</i>	2,74
	6386626-6770335	<i>MSX2; LOC101108079; FAM169A; LOC105602467</i>	0,53
17	22244926-22637494	-	0,68
	28029527-28468074	<i>LOC101118817; LOC105602775; SCLT1; C17H4orf33</i>	0,54
19	9697532-10172636	<i>STAC</i>	0,53
20	38242009-38646527	<i>KDM1B; NHLRC1; TPMT; KIF13A; LOC105603843; NUP153; FAM8A1; DEK</i>	1,31
	20516642-20877851	<i>CD2AP; ADGRF4; ADGRF2; OPN5; PTCHD4</i>	0,57
25	5498296-6088611	<i>MAP10; TRNAS-GGA; NTPCR; PCNXL2; PCNX2</i>	1,38
	22008400-22420140	<i>CTNNA3</i>	0,54
26	24543167-25017234	<i>LOC105605200; LOC105605199; LOC101114164; DCTN6; LEPROTL1; SARAF; LOC105605202; MBOAT4</i>	1,35

^aCromossomo ovino (OAR, *Ovis aries*)

^bPosição em pares de bases de acordo com o assembly do genoma ovino Oar_v4.0

^cGenes identificados de acordo com o assembly Oar_v4.0

^dPorcentagem de variância genética explicada por janelas de 10 SNPs adjacentes

Tabela 7. Análise de anotação de termos de ontologia gênica (GO) enriquecida ($P < 0,01$) a partir do conjunto de genes identificados previamente e FDR (%).

Característica	Termo GO	p-value	Genes	¹ FDR
RV	-	-	-	-
	GO:0006096~ processo glicolítico (BP)	8,0E-3	<i>HK1, HKDC1, PGAM2</i>	10,00
PT	GO:0004984~ Atividade de receptor olfatório (MF)	3,5E-3	<i>LOC101106784, LOC101107034, LOC101107296, LOC101119916, LOC101120929, LOC101108324, LOC101123547, LOC101109629, LOC101120675</i>	3,80
AG	GO:0006936~ contração muscular (PB)	7,7E-3	<i>STAC, TBX20, CALD1</i>	9,70
	GO:0006885~ regulação de pH (PB)	4,5E-3	<i>EDNRB, PDK4, SLC26A4, SLC9A9</i>	6,80
Todas	GO:0097228~ parte principal do esperma (CC)	5,3E-3	<i>NME8, HK1, KIF2A, PFKM</i>	6,40

¹FDR: Taxa de Falsa descoberta (%); (BP): processo biológico; (MF): função molecular; (CC): Componente celular.

Tabela 8. Principais vias KEGG significativamente enriquecidas (P<0,05) a partir do conjunto de genes previamente identificado e FDR (%).

Característica	KEGG	p-value	Genes	FDR
RV	-	-	-	-
	oas04740: transdução olfatória	1,6E-7	<i>LOC101106515, LOC101106764, LOC105614242, LOC101106784, LOC101107034, LOC101107296, LOC101109894, LOC101119916, LOC101120175, LOC101102882, LOC101120929, LOC101106536, LOC101109373, LOC101108065, LOC101108324, LOC101103970, LOC101104481, LOC101104739, LOC101105237, LOC101105739, LOC101123547, LOC101109629, LOC101119653, LOC101120421, LOC101120675, LOC101108585</i>	1,8E-4
	oas05230: Metabolismo central de câncer	1,6E-4	<i>EGFR, FGFR2, HK1, HKDC1, PFKM, PGAM2</i>	0,17
PT	oas04020: Via de sinalização de cálcio	1,6E-2	<i>ATP2A3, EDNRB, EGFR, P2RX1, P2RX5, TACR2</i>	16,00
	oas00010: Glicólise / Gliconeogênese	1,6E-2	<i>HK1, HKDC1, PFKM, PGAM2</i>	16,00
	oas00052: Metabolismo de galactose	2,6E-2	<i>HK1, HKDC1, PFKM</i>	25,00
	oas00051: Metabolismo de fructose e manose	2,8E-2	<i>HK1, HKDC1, PFKM</i>	26,00
	oas00524: Biossíntese de butirósina e neomicina	4,0E-2	<i>HK1, HKDC1</i>	36,00
AG	oas05412: cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito	3,0E-2	<i>CACNA2D4, CACNA1C, CTNNA3</i>	28,00

Continua na próxima página

Continuação da Tabela 8

(ARVC)				
	oas05230: metabolsimo central de carbono no câncer	7,8E-3	<i>EGFR, FGFR2, HK1, HKDC1, PFKM, PGAM2</i>	9,10
todas	oas04740: Transdução olfatória	8,0E-3	<i>LOC101106515, LOC101106764, LOC105614242, LOC101106784, LOC101107034, LOC101107296, LOC101109894, LOC101119916, LOC101120175, LOC101102882, LOC101120929, LOC101106536, LOC101109373, LOC101108065, LOC101108324, LOC101121351, LOC101109710, LOC101109974, LOC101110242, LOC101121098, LOC101121605, LOC101103970, LOC101104481, LOC101104739, LOC101105237, LOC101105739, LOC101123547, LOC101109629, LOC101119653, LOC101120421, LOC101120675, LOC101108585</i>	9,30
	oas04020: via de sinalização de cálcio	2,5E-2	<i>ATP2A3, CACNA1C, EDNRB, EGFR, PLCG2, P2RX1, P2RX5, SLC8A1, TACR2</i>	27,00
	oas00010: glicólise/ gliconeogênese	3,9E-2	<i>LOC101105302, HK1, HKDC1, PFKM, PGAM2</i>	38,00

¹FDR: Taxa de Falsa descoberta (%)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As respostas favoráveis obtidas com a utilização de dados genômicos, em comparação às análises com uso apenas de informação fenotípica e de pedigree, para estimação de parâmetros genéticos e acurácia de valores genéticos, mostraram que a seleção para as características em estudo será realizada de maneira mais confiável se houver inclusão de informação genômica nas análises. No entanto, há necessidade de continuação deste estudo para a melhor avaliação da relação genética entre a resistência a verminose e desenvolvimento corporal em ovinos Santa Inês, pois a quantidade de informações utilizadas para a característica indicadora de resistência a nematoides gastrointestinais foi relativamente pequena em relação às demais características avaliadas. Além disso, a continuação do estudo é importante para avaliar a tendência genética do rebanho avaliado e verificar se está havendo melhoria genética para estas características ao longo do tempo. Neste sentido, os resultados obtidos aqui poderão servir como base para iniciativas com o objetivo de auxiliar os ovinocultores na seleção de animais geneticamente superiores para resistência a verminose e tamanho corporal.

A identificação de regiões genômicas que abrigam genes com funções conhecidas relacionadas à expressão das características avaliadas é importante para a validação dos resultados encontrados neste estudo. Do mesmo modo, a identificação de vários genes com funções ainda não descritas apresenta grande importância, devido ao fato de que características de desenvolvimento corporal em ovinos ainda apresentam poucos relatos na literatura e a característica indicadora de resistência à verminose utilizada aqui é uma novidade. Assim, é possível que aqueles genes ainda não caracterizados que estão associados a estas características sejam identificados em futuros estudos e possam validar os resultados desta pesquisa. De qualquer modo, também há necessidade de continuação das análises de associação genômica realizadas no presente estudo com maior número de informações e com inclusão de novas características, para avaliar as possíveis interações entre os genes identificados para os diferentes fenótipos e validação dos resultados já apresentados aqui.

Para a aplicação prática dos resultados obtidos neste estudo, assim como para a continuação da pesquisa, é importante que sejam estabelecidas parcerias com criadores de ovinos da raça Santa Inês e com instituições que tenham interesse em providenciar apoio financeiro, logístico e estrutural para as coletas e análises dos dados necessários. Além disso, é importante a capacitação de mais pessoas para a coleta adequada dos dados fenotípicos, análise e interpretação dos resultados obtidos.