

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

LEONARDO SARTORI MENEGATTO

**Evidências e componentes de seleção em ovinos para resistência e tolerância a
verminoses**

Ribeirão Preto
2023

LEONARDO SARTORI MENEGATTO

**Evidências e componentes de seleção em ovinos para resistência e tolerância a
verminoses**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para obtenção de título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Genética

Orientadora: Prof. Dra. Claudia Cristina Paro
de Paz

Coorientadora: Dra. Nedenia Bonvino
Stafuzza

Ribeirão Preto
2023

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Menegatto, Leonardo Sartori

Evidências e componentes de seleção em ovinos para resistência e tolerância a verminoses / Leonardo Sartori Menegatto; orientadora, Claudia Cristina Paro de Paz. Ribeirão Preto: FMRP, 2023.

211 p.

Tese de Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Genética), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Versão original

Assinaturas de seleção. Corridas de homozigose. Evolucionabilidade. *Haemoncus contortus*. Santa Inês. Seleção artificial.

Nome: Leonardo Sartori Menegatto

Título: Evidências e componentes de seleção em ovinos para resistência e tolerância a verminoses

Title: Selection evidences and components for resistance and resilience to worms in sheep

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de Concentração: Genética

Orientadora: Prof^ª. Dra. Claudia Cristina Paro de Paz

Coorientadora: Dra. Nedenia Bonvino Stafuzza

Aprovado em:

Banca Examinadora:

Moderador: _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Decisão: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Decisão: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Decisão: _____

Assinatura: _____

Aos que sempre apoiam a conclusão dos meus objetivos, especialmente a minha família,

Dedico

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus - Pai, Filho e Espírito Santo - por me permitir terminar esse trabalho. Agradeço por todas as oportunidades que recebi e as dificuldades que me fizeram crescer pessoal e profissionalmente. Em todos os momentos difíceis, agradeço a intercessão de Nossa Senhora Aparecida, São Francisco de Assis, Santo Antônio de Pádua, São João Bosco, São Benedito, São Longuinho e Santo Antônio de Sant'anna Galvão.

Agradeço à minha orientadora, Prof^ª. Dra. Cláudia Cristina Paro de Paz, e à minha co-orientadora, Dra. Nedenia Bonvino Stafuzza, por todo apoio acadêmico, facilitação, crítica construtiva e direcionamento. Nesse mesmo ínterim, agradeço aos colaboradores diretos do projeto, incluindo Dra. Elisa Peripolli, MSc. Ricardo Dutra do Bem, MSc. Luara Afonso de Freitas, Dra. Karine Assis Costa e MSc. Luiza Vage Coelho Sartori. Também estendo os agradecimentos aos colaboradores indiretos, que auxiliaram pontualmente ou no fornecimento de dados, incluindo Fazendas Mumbuca, Zanetti e Vassoural, além de colaboradores eventuais nas coletas, como MSc. Marcelo Santana Borges, MSc. Ana Carolina Almeida Rolo de Paz e MSc. Catiucia Oliveira Miranda.

Faço um agradecimento especial à Secretaria de Agricultura e Abastecimento do Estado de São Paulo, à Agência Paulista de Tecnologia dos Agronegócios e, mais especificamente, ao Instituto de Zootecnia (IZ). Destaco o Centro Avançado de Pesquisa e Desenvolvimento de Bovinos de Corte, em Sertãozinho, onde aprendi, morei e ainda convivo com uma comunidade especial, incluindo pesquisadores, alunos, estagiários e funcionários. Agradeço à pessoa que primeiro me inseriu no IZ em 2017, Prof^ª. Dra. Flávia Fernanda Simili, e a todos aqueles em que convivi ativamente, sobretudo Gabriele Voltareli da Silva, Gabriela Geraldi Mendonça, Rafael Sechinato, Jeferson Garcia Augusto, Luana Gomes Fernandes, Danielly Fernanda Broleze, Lorena Ferreira Benfica, Marina Oliveira da Silva e Caio Franchini. Agradeço também aos colaboradores do Centro Pesquisa e Desenvolvimento de Zootecnia Diversificada, em Nova Odessa, em destaque o Prof. Dr. Ricardo Lopes Dias da Costa.

Agradeço ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (Genética), ao Departamento de Genética e à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto por todo suporte material e imaterial para a conclusão deste trabalho. Realço a importância da Universidade de São Paulo (USP) em minha vida, tendo sido aluno dessa instituição desde 2009, estendendo meu agradecimento à Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, a seu Departamento de Genética e ao Programa de Pós-graduação em Genética e Melhoramento de Plantas,

reconhecendo seu pioneirismo e sua importância para a Ciência, a Agricultura e a Genética do Brasil.

Agradeço às outras instituições e unidades que contribuíram para minha formação durante o curso. Em especial destaco a Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, em Jaboticabal, além de Instituto de Biociências, em São Paulo, e Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, da USP.

Agradeço particularmente a toda a minha família, que me deu suporte para todos os desafios de minha vida, incluindo a conclusão desta tese, e a meus amigos, especialmente os de Americana. Também agradeço aos colaboradores da SMMAP, que possibilitaram minhas ausências para a conclusão deste doutorado, e amigos em Santana de Parnaíba.

Finalmente, agradeço a toda sociedade paulista, que custeou esta pesquisa, meu curso e demais etapas de minha formação acadêmica. O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Brasil FAPESP (Processo nº 2016/14.522-7) - e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, incluindo bolsa parcial da última instituição.

*I have an old belief that a good observer really
means a good theorist*

Charles Darwin

*Nothing in Biology makes sense except in the
light of Evolution*

Theodosius Dobzhansky

RESUMO

MENEGATTO, L.S. **Evidências e componentes de seleção em ovinos para resistência e tolerância a verminoses.** 2023. 211 p. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2023.

Um grande desafio à produção de ovinos (*Ovis aries*) é a ocorrência de infecções por parasitas gastrointestinais, destacando-se no Brasil o nematóide *Haemonchus contortus*. Foi realizado um primeiro trabalho de identificação de corridas de homozigose e assinaturas de seleção em ovinos Santa Inês para características de resistência e tolerância a tais infecções, coletando-se parâmetros imunológicos de 1.283 animais, de sete fazendas, com genotipagem de 638 ovinos pelo *chip* Ovine SNP50 BeadChip. Foram realizadas análises de agrupamento e observados resultados diferenciais entre grupos, cuja investigação de genes e locos de características quantitativas (QTL's) de tais regiões revelou enriquecimento funcional para funções mais genéricas para a tolerância, incluindo resposta crônica, homeostase e associação com eritrócitos, diferentemente da resistência, que apresentou enriquecimento para imunidade inata. Contudo, considerando ausência de programas de melhoramento genético focados em atributos imunológicos, hipotetizou-se que tais regiões genômicas estariam sendo selecionadas por seleção artificial indireta e seleção natural relaxada, motivando um estudo aprofundado de componentes de seleção. Produziu-se um segundo trabalho, de natureza teórica, com a proposta de um modelo abarcando uma forma de verificar a rede de seleção, apresentando-se a estatística de variação na evolucionabilidade (*evolvability*, do inglês), a qual compreende a razão da diferença de resposta com seleção observada e esperada pelo desvio-padrão ambiental. Tal estatística foi testada em um terceiro trabalho com populações de animais selvagens com uso de dados fenotípicos e genotípicos e com uma população de uma planta doméstica para testar a convivência de seleção natural com seleção sexual e/ou seleção artificial. Demonstrada a aplicabilidade do modelo, o mesmo foi testado para a primeira população de ovinos e seus dados foram comparados com os do primeiro trabalho, concluindo-se que ambas formas de seleção contribuem para os fenômenos de resistência e tolerância, mas há diferença quanto ao rol de características selecionadas, à força da seleção e ao tipo de seleção sofrido.

Palavras-chave: Assinaturas de seleção. Corridas de homozigose. Evolucionabilidade. *Haemoncus contortus*. Santa Inês. Seleção artificial.

ABSTRACT

MENEGATTO, L.S. **Selection evidences and components for resistance and resilience to worms in sheep.** 2023. 211 p. Doutoral thesis. Ribeirão Preto Medicine College, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2023.

A major challenge to sheep (*Ovis aries*) production is the occurrence of infections by gastrointestinal parasites, especially the nematode *Haemonchus contortus* in Brazil. A first study was carried out to identify runs of homozygosity and selection signatures in Santa Inês sheep for resistance and resilience traits to such infections, collecting immunological parameters from 1,283 animals, with genotyping of 638 animals by Ovine SNP50 Beadchip, from seven farms. Cluster analyzes were performed and differential results were observed between groups, whose gene and quantitative trait loci (QTL) from such regions revealed functional enrichment to more generic functions for resilience, including chronic response, homeostasis and association with erythrocytes, and to innate immunity for resistance. However, considering the absence of breeding programs focused on immunological goals, it was hypothesized that those genomic regions would be being selected by indirect artificial selection and relaxed natural selection, motivating an in-depth study of selection components. A second and theoretical study was accomplished with the proposal of modeling evolution, with special focus on net selection detection, presenting the evolvability variation as the main statistic, which was conceptualized as the reason of the observed and expected selection gains difference by the environmental standard deviation. This statistic was tested in a third study with populations of wild animals using phenotypic and genotypic data and with a domestic plant population to check the coexistence of natural selection with sexual selection and/or artificial selection. Once the model applicability was showed, it was tested for the sheep first population and its data were compared with those of the first study, concluding that both kinds of selection contribute to both resistance and resilience phenomena, but there are differences in the traits selected, the selection strength and the selection type suffered.

Keywords: Artificial selection. Evolvability. *Haemoncus contortus*. Runs of homozygosity. Santa Inês. Selection signatures.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	17
Referências.....	19

CAPÍTULO 1

Runs of homozygosity and selection signatures revel different selection pressures for resistance and resilience to gastrointestinal parasites in tropical sheep populations	21
1.1 Background.....	23
1.2 Material and methods.....	24
1.2.1 Immunological parameters evaluated.....	24
1.2.2 Cluster analysis.....	25
1.2.3 DNA extraction, genotyping and quality control.....	26
1.2.4 Genetic admixture.....	27
1.2.5 Runs of homozygosity detection.....	27
1.2.6 Selection signatures detection.....	27
1.2.7 Genes content and functional analysis.....	29
1.3 Results.....	30
1.3.1 The extensive difference among populations and ages evinced the challenge levels and age otherwise in developing immunological response.....	30
1.3.2 Animal sample and quality control.....	31
1.3.3 The populations showed different levels of resistance and resilience to parasites and the use of genomic data were essential to the animals' stratification accuracy.....	31
1.3.4 The number and distribution of runs of homozygosity by the sheep genome presented standard behavior when compared with previous studies.....	32
1.3.5 Genomic regions of differential runs of homozygosity were abundantly enrichment with genes to important roles, just like those detected by selection signatures.....	33
1.3.6 Gene content from islands of homozigosity shared only by resistant animals.....	35
1.3.7 Gene content from islands of homozigosity shared only by resilient animals.....	36
1.3.8 Gene content from islands of homozigosity shared only by susceptible animals.....	38
1.3.9 Gene content from other selective sweeps evidences.....	41
1.3.10 Quantitative trait loci associations.....	42
1.4 Discussion.....	43
1.4.1 Gene detections showed the multiple biological processes involved in resistance, resilience and susceptibility to gastrointestinal nematodes.....	43
1.4.2 Despite similar results, there are highlights among groups corroborated by QTL; selective sweeps provided additional information.....	46
1.4.5 Combining information sources, resistance and resilience are different phenomena but they may share similar pathways.....	48
1.4.6 Evolutionary implications.....	51
1.5 Conclusions.....	53
1.6 References.....	53

CAPÍTULO 2

Modelagem propositiva da Evolução e uso de conceitos econômicos para análise de componentes de seleção: teoria	69
2.1 Introdução.....	71
2.1.1 Histórico.....	71
2.1.2 Pressupostos de uma visão sistêmica para a Evolução.....	72
2.2 Propostas de decomposição evolutiva.....	74
2.2.1 Componentes genéticos da variação.....	74
2.2.2 Manejo da variação.....	76
2.3 Origem da seleção: visão sobre componentes.....	78
2.3.1 Quanto ao momento	78
2.3.2 Quanto ao objetivo.....	78

2.3.3 Quanto ao ambiente.....	82
2.4 Aspectos organizacionais e genéticos da seleção.....	86
2.4.1 Níveis de seleção.....	86
2.4.2 Herança.....	87
2.5 Componentes de seleção e evolução adaptativa.....	88
2.5.1 Decomposição clássica da seleção e deduções iniciais.....	88
2.5.2 Desenvolvimento original de decomposição seletiva.....	94
2.5.3 Uso de dados genômicos.....	96
2.5.4 Síntese e conclusão.....	98
2.6 Aspectos econômicos relevantes.....	99
2.6.1 Introdução.....	99
2.6.2 Determinação do preço.....	100
2.6.3 Determinação da demanda.....	103
2.6.4 Determinação da oferta.....	106
2.6.5 Elasticidade.....	111
2.7 Desenvolvimento de modelo de resposta com seleção.....	114
2.7.1 Pressupostos teóricos dos paralelos econômicos.....	114
2.7.2 Dedução dos parâmetros iniciais do modelo.....	115
2.7.3 Evolucionabilidade.....	117
2.7.4 Modelo final.....	119
2.8 Consequências do modelo.....	120
2.8.1 Teste de hipótese baseado no modelo.....	120
2.8.2 Natureza de seleção.....	122
2.8.3 Expansão para o nível genômico.....	128
2.9 Considerações finais.....	129
2.10 Referências.....	131

CAPÍTULO 3

Modelagem propositiva da Evolução e uso de conceitos econômicos para análise de componentes de seleção: aplicações	137
3.1 Introdução.....	139
3.2 Objetivo.....	144
3.3 Material e métodos.....	145
3.3.1 Aplicação de modelo para seleção sexual em trabalhos clássicos com dados fenotípicos.....	145
3.3.2 Aplicação de modelo para seleção sexual em trabalho prévio com dados genotípicos.....	146
3.3.3 Aplicação de modelo para seleção artificial em análise original.....	148
3.3.4 Teste de hipótese.....	149
3.4 Resultados.....	150
3.4.1 Aplicação de modelo para seleção sexual em trabalhos clássicos com dados fenotípicos.....	150
3.4.2 Aplicação de modelo para seleção sexual em trabalho prévio com dados genotípicos.....	152
3.4.3 Aplicação de modelo para seleção artificial em análise original.....	159
3.5 Discussão.....	164
3.5.1 Em uma análise com dados fenotípicos de população típica, machos apresentaram reforço da seleção sexual com a natural e fêmeas trade-offs adaptativos.....	164
3.5.2 Quando comparados modelos populacionais complexos, a rede de seleção será igualmente complexa e sua análise deve levar em consideração diferentes naturezas de seleção.....	165
3.5.3 O agrupamento comparativo dos trade-offs quando analisados múltiplos dados - fenotípicos, genotípicos e ambientais - revela consistência do modelo para seleção sexual com seleção natural frontalmente adaptativa.....	166
3.5.4 Os objetivos do melhoramento genético e a correlação das características determinam o comportamento da rede de seleção quando essa abarca a seleção artificial.....	168
3.5.5 A seleção artificial descompensada de progênies superiores pode reverter o sentido da rede de seleção mesmo quando essa é adaptativamente desfavorável.....	169
3.5.6 O uso de dados simultâneos de ação, natureza e componentes de seleção pode explicar panoramas adaptativos complexos além da rede de seleção detectada.....	170

3.6 Conclusões.....	172
3.7 Referências.....	172

CAPÍTULO 4

Selection analysis of immunity traits against gastrointestinal nematodes in domestic sheep

populations.....	175
4.1 Background.....	177
4.2 Material and Methods.....	178
4.2.1 Data used.....	178
4.2.2 Components selection analysis with phenotypic data.....	179
4.2.3 Use of genomic data.....	180
4.2.4 Selection nature analyses.....	182
4.3 Results.....	183
4.3.1 General results by farm and trait.....	183
4.3.2 Selection components.....	184
4.3.3 Selection nature.....	185
4.3.4 QTL detection.....	188
4.3.5 Functional gene analysis.....	189
4.4 Discussion.....	190
4.5 Conclusions.....	193
4.6 References.....	193

CONSIDERAÇÕES FINAIS 201

APÊNDICE I

Chromosome regions of islands of homozygosity present in solely one cluster (resistant, resilient or susceptible), from runs of homozygosity (ROH), and selection signatures (SS) detection.....203

APÊNDICE II

Chromosome regions detected in a previous study (Chapter 1) by runs of homozygosity (ROH) or previous selection signatures (SS) (DCMS method) overlapped with the selection signatures detected in the present study with Wright fixation index (F_{st}) and their putative selection components (origin) and nature. 209

INTRODUÇÃO

Os ovinos (*Ovis aries* L.) são animais ruminantes de grande importância mundial para corte, produção leiteira e extração de pelagem. No Brasil, seu rebanho é o quarto maior na produção pecuária, com um aumento de cerca de 1,5% ao ano na série histórica de 2006 a 2016 (FAO, 2020). Todavia, um empecilho notório é a corriqueira susceptibilidade dos animais a endoparasitas (JAMES et al., 2009), de maneira que o país apresenta potencial para um crescimento ainda maior, especialmente para o abastecimento do mercado doméstico.

O melhoramento genético apresenta-se como alternativa viável e potencialmente eficaz no controle de infestações parasitárias, visto que há uma variabilidade expressiva entre raças de ovinos quanto à susceptibilidade a parasitas gastrointestinais e o controle químico apresenta inconvenientes como o surgimento de nematoides resistentes, a contaminação dos produtos e do ambiente, além do elevado custo dos fármacos (HERD, 1996; MELO et al., 2003). Adiciona-se a latente falta do emprego de novas tecnologias no campo da genômica para o melhoramento genético da espécie, considerando a carência de pesquisas que aliem essas tecnologias à resistência a verminoses. Nesse sentido, estudos que buscam identificar assinaturas de seleção e ilhas de homozigose são de extrema relevância para a ovinocultura, pois permitem que sejam identificados genes ou locos de características quantitativas presentes nestas regiões a partir de novas fontes de informação que não somente estudos de associação. A relação invertida proposta - do genótipo ao fenótipo - aliando mais de uma abordagem, permite uma melhor compreensão dos processos biológicos envolvidos no controle desses parasitas pelo organismo.

A rusticidade no manejo e o melhoramento empírico têm sido apontados como obstáculos ao crescimento da ovinocultura no país, sobretudo no controle de helmintos. Nesse quesito, os animais são classificados em resistentes (capazes de minimizar as infecções parasíticas), resilientes ou tolerantes (embora não minimizem as infecções, não manifestam anemia e, em consequência, não apresentam perdas na produção) e susceptíveis (exibem deficiências fisiológicas com as infecções, detectadas por anemia, além de apresentarem redução na produção) (ALBERS et al., 1987; AMARANTE et al., 2004).

Para mensurar a resistência dos animais são utilizados os indicadores de contagem de ovos por grama de fezes (OPG), volume globular (VG), proteína plasmática total (PPT) e coloração da conjuntiva ocular (CCO) medida pelo método de FAMACHA® (VAN WYK & BATH, 2002). Entre esses, o critério mais empregado é a OPG, com amplas diferenças observadas de herdabilidade entre as estações do ano, a faixa etária e o ambiente, além de divergências entre as raças (ALBERS et al., 1987; BISHOP et al., 2004; POLLOT et al., 2004; VANIMISSETTI et al., 2004; LÔBO et al., 2009).

Dentre as raças utilizadas no Brasil, a Santa Inês possui um grande potencial de formação para rebanho materno em programas de melhoramento genético para a característica de resistência a verminoses. Tal raça teve sua origem no Nordeste brasileiro na década de 1950 por meio do cruzamento entre animais de diferentes raças, como Bergamácia e Morada Nova, além de introgressões com Crioula, Somali (ou Somalis) e Suffolk. Deslanados, os animais da raça Santa Inês apresentam características como pernas compridas, peito largo, ausência de chifres e orelhas longas e pendulares (NETO et al., 2014). É especialmente notório no contexto tratado o fato de, aproximadamente, 70% dos indivíduos apresentarem algum grau de resistência a nematóides, superando animais das raças Suffolk (AMARANTE et al., 2004), Ile de France (ROCHA et al., 2004), Bergamácia e Texel (MEXIA et al., 2011).

O *Haemonchus contortus* Rudolphi (1803) destaca-se entre os nematóides endoparasitários presentes em regiões quentes e secas, podendo gerar sérios danos ao rebanho, à produtividade e à qualidade dos produtos. Além dessa espécie, da família Trichostrongylidae, são reportadas a presença concomitante nas infestações tropicais outras de mesmo gênero e do gênero *Trichostrongylus*, além das famílias Eimeriidae (*Eimeria sp.*), Anoplocephalidae (*Moniezia sp.*) e Strongylidae (*Strongyloides sp.* e *Oesophagostomum sp.*) (ALBERS et al., 1987; AMARANTE et al., 2004)

Pelo exposto, é notória a pertinência da realização de estudos que utilizem informações genômicas que poderão ser aplicadas na seleção de animais resistentes ou tolerantes, auxiliando o controle de endoparasitas, bem como adicionem informação imunológica para compreender os processos biológicos que permeiam tais fenômenos. Considerando, ainda, uma visão sistêmica, a análise evolutiva acompanhando essas detecções mostra-se relevante para dar robustez às evidências.

Referências

- ALBERS, G.A.A.; GRAY, G.D.; PIPER, L.R.; BAKER, J.S.F.; LE JAMBRE, L.F.; BARGER, I.A. The genetics of resistance and resilience to *Haemonchus contortus* infection in young merino sheep. **International Journal for Parasitology**, v. 17, n. 7, p.1355-1363, 1987.
- AMARANTE, A.F.T.; BRICARELLO, P.A.; ROCHA, R.A.; GENNARI, S.M. Resistance of Santa Ines, Suffolk and Ile de France sheep to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. **Veterinary Parasitology**, v. 120, p. 91-106, 2004.
- BISHOP, C.M. **Neural Networks for Pattern Recognition**. 1 ed. Oxford University Press, 1995. 504 p.
- FAO – FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION**. United Nations. FAO STAT – Live Animals. Disponível em <<http://www.fao.org/faostat/en/#data/QA>>. Acesso em: 09 de janeiro de 2020.
- HERD, R. Impactos ambientais associados aos compostos endectocidas. In: **Controle dos nematódeos gastrintestinais em ruminantes**. PADILHA, T. (Ed.). Coronel Pacheco: EMBRAPA CNPGL, p. 95-111, 1996.
- JAMES, C.E.; HUDSON, A.L.; DAVEY, M.W. Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest? **Trends in Parasitology**, v. 25, p. 328-335, 2009.
- LÔBO, R.N.B.; VIEIRA, L.S.; OLIVEIRA, A.A.; MUNIZ, E.N.; SILVA, J.M. Genetic parameters for faecal egg count, packed-cell volume and body-weight in Santa Inês lambs. **Genetics and Molecular Biology**, v. 32, p. 288-294, 2009.
- MELO, A.C.F.L.; REIS, I.F.; BEVILAQUA, C.M.L.; VIEIRA, L.S.; ECHEVARRIA, F.A.M.; MELO, L.M. Nematóides resistentes a anti-helmíntico em rebanhos de ovinos e caprinos do estado do Ceará, Brasil. **Ciência Rural**, v. 37, p. 339-344, 2003.
- MEXIA, A.A.; MACEDO, F.A.F.; OLIVEIRA, C.A.L.; ZUNDT, M.; YAMAMOTO, S.M.; SANTELLO, G.A.; CARNEIRO, R.C.; SASA, A. Susceptibilidade a nematoides em ovelhas Santa Inês, Bergamácia e Texel no Noroeste do Paraná. **Semina: Ciência Agrárias**, v. 32, p. 1921-1928, 2011.
- NETO, R.; ARAÚJO, A.; Sarmiento, J.L.A.; SANTOS, N.P.Silva; BIAGIOTTI, D.; SANTOS, G.V.; CAMPELO, J.E.G.; SENA, L.S.; FIGUEIREDO FILHO, L.A.S. Structure and geographic distribution of the Santa Inês sheep flock in the Piauí state. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 15, ISSN 1519-9940, 2014.
- POLLOT, G.E.; KARLSSON, L.J.E.; EADY, S. 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.
- ROCHA, R.A.; AMARANTE, A.F.T.; BRICARELLO, P.A. Influence of reproduction status on susceptibility of Santa Inês and Ile de France ewes to nematode parasitism. **Small Ruminant Research**, v. 55, p. 65-75, 2004.
- VAN WYK, J.A.; BATH, G.F. The FAMACHA© system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for treatment. **Journal of Veterinary Research**, v. 33, p. 509-529, 2002.
- VANIMISSETTI, H.B.; ANDREW, S.L.; ZAJAC, A.M. 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.

CAPÍTULO 1

Corridas de homozigose e assinaturas de seleção revelam diferentes pressões seletivas para resistência e tolerância a parasitas gastrointestinais em populações tropicais de ovinos

Os ovinos (*Ovis aries*) são importantes animais de produção, mas sua exploração no Brasil está aquém do potencial, sendo um empecilho recorrente as infecções por parasitas gastrointestinais. Diversos estudos genômicos foram empregados nesse sentido, mas ainda há a carência de um trabalho que alie informações de cunho evolutivo quanto à resistência (capacidade de não desenvolver infecção) e à tolerância (desenvolvimento de infecção sem desenvolver anemia) ao nematóide *Haemonchus contortus* em ovinos Santa Inês. Objetivou-se encontrar evidências genômicas de resistência e tolerância a esses parasitas por assinaturas de seleção e ilhas de homozigose diferenciais entre grupos de animais. Para tal, de 1.283 animais oriundos de sete fazendas nos estados de São Paulo e Paraná, foram coletados ovos por grama de fezes (OPG), coloração da conjuntiva ocular (CCO), volume globular (VG) e proteína plasmática total (PPT), além de informações de pedigree, e os indivíduos foram agrupados por programas da família BLUPF90. Foram genotipados 638 animais utilizando o *chip* Ovine SNP50 BeadChip (Illumina). Após controle de qualidade, do conjunto total de animais, foram identificadas varreduras seletivas pela estatística composto de sinais múltiplos de-correlatos (*DCMS*) a partir do pacote MINOTAUR do R e, dos animais estratificados, foram identificadas corridas de homozigose (ROH) pelo programa PLINK. Realizou-se a identificação genes mapeados nas assinaturas de seleção e nas ilhas de homozigose diferenciais entre animais, resistentes, tolerantes e susceptíveis pela ferramenta BioMart do Ensembl, com posterior identificação de ontologia gênica (GO) com o programa DAVID, além do alinhamentos de locos de características quantitativas (QTL's) do The Animal QTL Database. Foram identificadas 12 assinaturas de seleção, com 36 genes, e 681 ROH, sendo 27 ilhas diferenciais entre grupos, compreendendo 344 genes (48, 116 e 180 genes para os grupos resistente, tolerante e susceptível, respectivamente), além de 21 QTL's, considerando que duas regiões foram sobrepostas entre ambas as evidências empregadas (uma para grupo resistente e uma para grupo susceptível). Os resultados mostraram que ambos os fenômenos imunológicos estão relacionados, havendo, em geral, enriquecimento funcional para funções mais genéricas na tolerância, incluindo resposta crônica, homeostase e associação com eritrócitos, enquanto a resistência apresentou enriquecimento para a resposta imunológica inata. A análise dos resultados reforça o evidenciado em outros trabalhos, sendo a perspectiva evolutiva quanto à contribuição da seleção natural e da seleção artificial uma fronteira investigativa a ser explorada.

Palavras-chave: *Haemonchus contortus*. Santa Inês. Seleção artificial. Seleção natural. Sistema imunológico.

CHAPTER 1

Runs of homozygosity and selection signatures reveal different selection pressures for resistance and resilience to gastrointestinal parasites in tropical sheep populations

Sheep (*Ovis aries*) is an important production animal, but its livestock in Brazil is below its potential, whose infections by gastrointestinal parasites are a recurring obstacle. Several genomic studies were used in this sense, but there is still a lack of a study that combines evolutionary information about resistance (not to develop infection) and resilience (to develop infection without anemia) to the nematode *Haemonchus contortus* in Santa Inês sheep. The aim of the study was to find genomic evidence of resistance and resilience against this nematode by selection signatures and differential islands of homozygosity between animal clusters. From 1,283 animals from seven farms in São Paulo and Paraná states, Faecal Egg Count (FEC), Eye Color Chart (ECC), Corpuscular Volume (CV), and Total Plasma Protein (TPP) were collected, besides pedigree information, and animals were clustered by BLUPF90 softwares. 638 animals were genotyped using the Ovine SNP50 BeadChip (Illumina). After quality control, selective sweeps were identified by de-correlated composite of multiple signals (DCMS) by the MINOTAUR R package from the total set of animals, and runs of homozygosity (ROH) were identified by PLINK software from the clustered animals. Genes mapped in the differential islands of homozygosity among resistant, resilient and susceptible animals and in the selection signatures were identified using Ensembl BioMart tool, with subsequent identification of gene ontology (GO) by DAVID software, besides quantitative trait loci (QTL) alignments from The Animal QTL Database. 12 selection signatures were identified, comprising 36 genes, and 681 ROH were identified, with 27 differential islands between clusters, comprising 344 genes (48, 116 and 180 genes for the resistant, resilient and susceptible groups, respectively). 21 QTL were also identified and two regions were overlapped between selection signature and ROH evidences (one to resistant and other to susceptible cluster). The results showed that both immunological phenomena are related, with functional enrichment in general to more generic functions for resilience, including chronic response, homeostasis and association with erythrocytes, while resistance presented enrichment for the innate immune response. The results reinforce what has been evidenced in other studies, being the contribution of natural and artificial selection forces one of the main frontiers to be explored.

Keywords: Artificial selection. *Haemonchus contortus*. Immunological system. Natural selection. Santa Inês.

1.1 Background

Infections by gastrointestinal parasites are a current obstacle to sheep (*Ovis aries* L.) production in all the world, with special importance of hematophagous nematodes in developing countries, mainly *Haemonchus contortus* Rudolph in tropical regions [1,2]. Genetic breeding using rustic breeds as a maternal herd displays great possibilities for improving resistance in these countries, with suitable results detected in Santa Inês breed [3-5]. For this theme, the research combining molecular and phenotypic data became notable important, being the evolutionary approach one of most relevant issues to understand the genetic history of the immunological traits [6], including conserved part of the genome like islands of homozygosity, selective sweeps and selection signatures [7,8].

Many efforts were adopted to detect these genomic regions in natural [9-19] and artificial populations [8-27], using runs of homozygosity [8,19] or selective sweeps methods [8-18,20-27], considering an abroad historical approach [9-21,27], agronomic aims [8,22,25], or only focused in immunology [23,24,26]. Although, it is unclear how sheep populations developed an evolutionary adaptation to hematophagous gastrointestinal nematodes – whether by relaxed natural selection or undirected artificial selection [28] – considering the different selection strategies in their adaptive landscape to not develop infection (resistance) or to develop that without anemia (resilience) [3,29]. Farther, the use of a domestic animal is relevant because the phenotypic diversity explored is larger than in any model organism [30] and the artificial selection is common higher than natural and directed to fixation or diversification [31], considering the known frequent occurrence of stabilizing selection and soft sweeps in immunological traits [6].

In this context, it was relevant previous studies that described the different biological mechanisms against worms in sheep, like traditional innate and adaptive response, gastrointestinal mucosa protection and homeostasis biochemical pathways [32,33]. These understanding were corroborated by parallel and subsequent studies [34-36], with special acting of increased production of type 2 helper cytokines and targeting of effector cells and immunoglobulin E (IgE) to the site of infection, mucin biosynthesis and blood harvesting pathways, respectively [37]. However, this detection by reverse methods, i.e. from genotype to phenotype is a challenging fact because of the nature of stabilizing selection [6], especially when the allele is recessive and there are just few

generations of selection, becoming difficult to detect those soft sweeps by only selective signature methods, justifying the adoption of other linkage disequilibrium (LD) approach, like homozygosity by descendance detections. On the other hand, the only use of islands of homozygosity is a main problem in herds with small effective size, by the genetic drift higher effect [21].

Finally, it is relevant to discuss that the selection occurred to more than one direction to many polymorphisms in domestic species like sheep, being relevant the use of meta-population information, despite the difficulties of identifying which population is under selection, what would be useful by two-by-two comparisons [21]. Thereby, we aimed to study the resistance and resilience evolutionary strategies in a molecular level using Santa Inês breed populations to gastrointestinal nematodes by a dual approach: use of combine selection signature detection in an animal pool and use of runs of homozygosity (ROH) comparing sub-populations that present genetic differences.

1.2 Material and Methods

1.2.1 Immunological parameters evaluated

The animal experiment was conducted in accordance with the National Animal Experiment Control Board, conducted by the Animal Ethics Committee Protocol No. 967-18 (Animal Science Institute, São Paulo State Agriculture Department).

A total of 1,283 Santa Inês sheep from seven farms located in Paraná and São Paulo states (South/Southern Brazilian Regions) of different ages (2,241 measurements) were used in this study. The animals were born between 1999 and 2018 and all the farms are located between 21 and 23° S latitudes, consisting in humid subtropical climate (Cfa) and tropical with dry season (Bsh) according to Köppen classification [38].

The traits were collected three to six times in 30 days median intervals, including feces, corporal measures and blood and hair sampling. The feces were collected individually and directly by a rectal ampoule and submitted to egg count as described by Gordon & Witlock [39]. The eggs were analyzed by microscopy [40] to identify Trichostrongylidae, *Moniezia* sp., *Eimeria* sp. and *Strongyloides* sp. proportion and adjust a Faecal Egg Count (FEC) parameter. As described by Van Wyk & Mayhew [41], coprocultures were conducted from animal pool in which collection to identify and

quantify the pathogens, especially *Haemonchus contortus*, considering that is the most relevant gastrointestinal nematode studied in tropical regions.

The blood sampling from each animal was collected by the jugular vein puncture in 5 mL vacuum tubes containing 1% EDTAK3 and the Total Plasma Protein (TTP) and Corpuscular Volume (CV) were inferred through micro hematocrit centrifugation technique [42]. The Eye Color Chart (ECC) estimation was performed using the FAMACHA® method, with inspection of the ocular conjunctiva at the time of collection by two trained people, aiming at increasing the accuracy in the measurement, since it is a less objective criterion. The color of the conjunctiva - which presents a range of shades from robust red to white - is classified by degrees from one to five, with the grade being inversely proportional to the presence of pigment. The use of ECC method is justified because it is an indicator of anemia, whose correlation is high and positive with gastrointestinal hemiparasitism, typical of *Haemonchus* sp. [43,44].

Considering the non-normal distribution of FEC by its discrete variation, these data were transformed by $\log_{10}(n + 1)$. The Pearson's correlation between two-by-two FEC, CV, TPP and ECC [45] and heritability in narrow sense [46] were used to compare the results with previous reports and to check them after clustering. Farther, all pedigree information available was used in this study.

1.2.2 Cluster analysis

The cluster analysis was initially performed using phenotypic data and pedigree information as performed by Freitas [47]. The breeding values were estimated using the BLUPF90 family programs [48]. The phenotypic traits were estimated from the random regression of the data with the Legendre polynomial, considering that repeated measures were used over time. The FEC, CV and ECC covariances were estimated by Bayesian inference in a single-trait animal model using THRGIBBS1F90 (<http://nce.ads.uga.edu/wiki/doku.php?id=readme.thrgibbs1>) program and the posterior estimation were obtained with POSTGIBBSF90 (<http://nce.ads.uga.edu/wiki/doku.php?id=readme.postgibbs>) [49].

The statistical model considered was:

$$y = X\beta + Z\alpha + W\gamma + \varepsilon$$

which y is the vector of n observations of the response variable(s); β is the vector of fixed and covariate effects; α and γ are the vectors of the genetic-additive and permanent environment effects; ε is the vector of random residues; and X , Z and W are the incidence matrices for fixed, genetic-additive and permanent environment effects, respectively.

It was considered birth season (1 to animal born since November until April and 2 to animal born since May until October), collect season (idem), birthyear, age class (1 = 0, 2 = 1 to 150, 3 = 151 to 550, and 4 = more than 550 days-old), farm, sex, functional class (born, weaning, lambs, sows in the peripartum period, other sows and breeders), ECC evaluator, and deworming (categorical) as fixed effects and directed additive and residual genetic effect by each trait as variable effects. The final cluster analysis was performed using the Statistica8 program (Statistica 8.0, Statsoft Inc., Oklahoma, USA), with a hierarchical scheme in order to choose the possible number of clusters for the population. Each group was formed from Ward's algorithm [50] and the Euclidean distance was used as a measure of similarity between the animals. Once the number of groups was defined, a non-hierarchical analysis was carried out using the k-means method [51] to detect the genetic profile of the traits in the population. From this clustering, three groups of animals were discriminated against: resistant, resilient (tolerant) and susceptible to verminosis.

After grouping, it was tested the average profile for each one by the phenotypic parameters, considering that was expected high levels of CV and TPP and low levels of FEC and ECC in resistant animals, high levels of FEC, CV and TPP and low levels of ECC in resilient group, and high levels of FEC and ECC and low levels of CV and TPP in susceptible group.

1.2.3 DNA extraction, genotyping and quality control

The DNA of 638 animals was extracted from the follicular bulb and genotyping was performed with the Ovine SNP50 Genotyping BeadChip (Illumina). Quality control was performed with PreGSF90 [52]. Considering the methodology adopted by Purfield et al. [8], samples and single nucleotide polymorphisms (SNPs) with a call rate < 90% and SNPs located in sexual and mitochondrial chromosomes were discarded, as well as those which remained without position in genome. After this quality control, all samples were used to selection signatures analysis after one more data filtering with

Minor Allele Frequency (MAF) < 0.05 across all individuals, even as any SNP after that which deviated from Hardy-Weinberg Equilibrium ($p < 0.1 \times 10^{-6}$).

To the ROH analysis, the samples were reduced to those animals whose were previously clustered, but without any additional quality control. The use of no MAF control to ROH studies in sheep was suggested by Meyermans et al. [53] and the use of no linkage disequilibrium control a priori was suggested by Al-Mamun et al. [54], Muchadeyi et al. [55], Purfield et al. [8], Mastrangelo et al. [56], Michailidou et al. [57] and Meyermans et al. [53].

1.2.4 Genetic admixture

To check if the clustering using phenotypic and pedigree information present genetic differences, it was tested the genetic admixture among the three clusters. To detect similarities between groups, the STRUCTURE algorithm with *struct2geno* function in LEA R package [58] was performed considering *p-value* = 0.05. Finally, a Heatmap was generated using pedigree information against clustering by *ggplot2* R package (<https://cran.r-project.org/web/packages>) to check the clustering and admixture analysis quality.

1.2.5 Runs of homozygosity detection

The ROH detection was performed as Purfield et al. [8] through PLINK v1.09 (<https://www.cog-genomics.org/plink/>) using a sliding window approach of 50 SNPs for each animal separately, as also suggested by Muchadeyi et al. [55] as minimal density. The maximal gap adopted was 250 Kb [54,56] and it was used the default parameter to threshold in *homozyg window* function [54-57]. Each ROH was categorized based on their physical length and it was calculated for each size category the mean sum of ROH. Once with the files generated in PLINK, it was performed an exploratory analysis and islands of homozygosity detection (minimum of 50% present in population) with *detectRUNS* (<https://cran.r-project.org/web/packages/detectRUNS/>) and *ggplot2* (<https://cran.r-project.org/web/packages/ggplot2>) R packages.

1.2.6 Selection signatures detection

Four different statistical methods were used in a combine score called de-correlated composite of multiple signals (*DCMS*) [59] with MINOTAUR R package [60] to each 50 Kb window. Because of skewed data, it was primarily considered

Weibull distribution, approximated to a normal distribution, using one-tailed test reckon 1% of top empirical signals. The normal distribution and its FDR correction were made with *pnorm* and *qnorm* functions in RMASS package [61], as proposed by Yurchenko et al. [17].

The four methods considered to produce *DCMS* were gathered to have different approaches, increasing the power of the analysis with two between and two within populations. The pooled heterozygosity (*Hp*) [62] uses all allele frequencies of variants sites inside a genomic region, which is calculated by de following equation:

$$H_p = \frac{2 \sum nMAJ \sum nMIN}{(\sum nMAJ + \sum nMIN)^2},$$

which *nMAJ* e *nMIN* are major allele frequencies and minor allele frequencies present in the genomic region analyzed, respectively.

The integrated haplotype score (*iHS*) [63] is other statistic method that is widely used for the identification of haplotype-based differential genomic variability within population [64]. Primarily, from a tested SNP is produced a haplotype and the resulting linkage disequilibrium is considered. Thus, an initial statistic called extended haplotype homozygosity (*EHH*) is obtained, which tests the sum of the imbalance of two to two loci in a given SNP tested [65]. In this one, a continuous curve is formed, with the decay of the imbalance as one walks through the genome, so that a real estimate of the set occurs by integrating the graphic area of *EHH*, calculated by:

$$EHH_t = \frac{\sum_{i=1}^s \binom{e_{ti}}{2}}{\binom{c_t}{2}}$$

which EHH_t is the *EHH* for a tested SNP (*t*), c_t is the number of samples of a haplotype *t*, e_{ti} is the number of samples of each extended haplotype present in the region and *s* is the number of haplotypes extended across the block.

Therefore, *EHH* is developed to *iHS* in a normal distribution, allowing the direct comparison between different SNPs:

$$iHS = \frac{\ln\left(\frac{\int EHH_A}{\int EHH_D}\right) - Ep \left[\ln\left(\frac{\int EHH_A}{\int EHH_D}\right) \right]}{S \left[\ln\left(\frac{\int EHH_A}{\int EHH_D}\right) \right]}$$

which EHH_A and EHH_D are the ancestral and derived EHH tested, respectively, and Ep the expected value and S the standard deviation of the logarithmic relationship, estimated based on the empirical distribution of SNP whose frequency of the derived allele corresponds to the frequency of the SNP in test.

It was used a method to explore the allele variability two-by-two populations and a method to detected the proportion of differential fixed alleles. For the first case, it is established the use of the Wright fixation index (Fst) [66]. The Weir's [67] estimate was calculated by:

$$Fst = \frac{\sum_{i=1}^n (p_i - \bar{p})^2}{n \cdot \bar{p} (1 - \bar{p})}$$

which n is the sample size, p_i is the frequency of the i -th allele p and \bar{p} is the average of the frequencies of that same allele.

Finally, the last method is cross-population extended haplotype homozygosity ($XP-EHH$). It detects fixed alleles with genomic regions comparisons one by one using simple extended homozygosity (HE) estimates [68], so that:

$$XP - EHH = \frac{\ln\left(\frac{\int EH_1}{\int EH_2}\right) - med \left[\ln\left(\frac{\int EH_1}{\int EH_2}\right) \right]}{S \left[\ln\left(\frac{\int EH_1}{\int EH_2}\right) \right]}$$

which 1 and 2 refer to the two populations and med to the median.

1.2.7 Genes content and functional analysis

After the ROH identification, the three grouped regions (resistant, resilient and susceptible) were compared, including different contrast classes. It was performed originally in R a way to detect exclusive islands of homozygosity by each cluster. The significant regions under selection detected by $DCMS$ combined method had also

explored, even as overlapped regions by the two methods – exclusive islands of homozygosity in a cluster and selective sweeps in all populations.

The gene content in each mentioned regions were carried out using the *biomaRt* 2.54.0 R package (<https://bioconductor.org/packages/release/bioc/vignettes/biomaRt>) from the Ensembl database (<http://www.ensembl.org/biomart>) and the gene ontology (GO) were obtained by DAVID v2021 (<https://david.ncifcrf.gov/gene2gene.jsp>). In the same regions, quantitative trait loci (QTL) in Heath Traits class from Sheep QTLdb were browsed in The Animal QTL Database (<https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/OA>).

1.3 Results

1.3.1 The extensive difference among populations and ages evinced the challenge levels and age otherwise in developing immunological response

The comparison of the Faecal Egg Count (FEC), Corpuscular Volume (CV), Total Plasma Protein (TPP) and Eye Color Chart (ECC) by Famacha® method among farms was expressive, revealing challenge levels otherwise. Farther, the age effect is highly significantly, what it was expected because lambs usually have a developing immunological system [35] and its affects the gene detections [33,37]. To the two most important traits – FEC and CV – all the effects analyzed were significantly, justifying their adoption in the models. The coproculture showed a similar presence of *H. contortus*, whose average proportion was 64.3%.

The results of heritability and correlation were consistent with previous studies [2,29,69]. The first parameter was low to moderate (0.13 ± 0.04) to FEC and moderate to high (0.38 ± 0.03) to CV, considering that higher infections critically increase the *H. contortus* animal-grass cycle [35,70,71] and resilient animals normally show higher CV and lower FEC. By the way, the correlation between these admeasurements were low (-0.10 ± 0.13), instead the higher correlations between CV with ECC (-0.54 ± 0.11) and CV with TPP (0.19 ± 0.09) (Table 1.1).

Table 1.1 – Average Pearson’s correlations two-by-two between the Faecal Egg Count (FEC), Corpuscular Volume (CV), Total Plasma Protein (TPP) and Eye Color Chart (ECC) and heritability in narrow sense of all parameters considering 1,283 Santa Inês breed sheep.

Trait	FEC	CV	TPP	ECC
FEC	1.00	- 0.16 ± 0.02	- 0.18 ± 0.03	0.12 ± 0.03
CV		1.00	0.19 ± 0.09	- 0.54 ± 0.11
TTP			1.00	- 0.37 ± 0.18
ECC				1.00
Heritability	0.13 ± 0.04	0.38 ± 0.03	0.29 ± 0.03	0.20 ± 0.05

1.3.2 Animal sample and quality control

From the set of 638 animals genotyped successfully, 634 were gathered after quality control, which were used to selection signatures detections. After the phenotypic analysis with a set of 1,283 animals, it was used data from 747 individuals to produce a preliminary clustering, which 493 were clustered and genotyped and then used to compare the different ROH.

Further, from 54,241 single nucleotides polymorphisms (SNPs), a total of 42,961 markers remained after quality control to the selection signatures analysis and 47,528 markers to ROH analysis, what represents respectively 79.2% and 87.6% of the total panel and it is consistent with reported by Purfield et al. [8].

1.3.3 The populations showed different levels of resistance and resilience to parasites and the use of genomic data were essential to the animals’ stratification accuracy

The original clustering had found 196 susceptible, 288 resistant, and 263 resilient animals. Considering the use of genomic data (493 animals), 157 were grouped as susceptible, 181 as resistant and 155 as resilient. After STRUCTURE analysis, it was detected differences among the three groups ($p_{resistant-susceptible} = 0.062$, $p_{resistant-resilient} = 0.060$, and $p_{resilient-susceptible} = 0.060$), demonstrating that the groups present genetic differences and corroborating the pedigree alignment (Fig. 1.1).

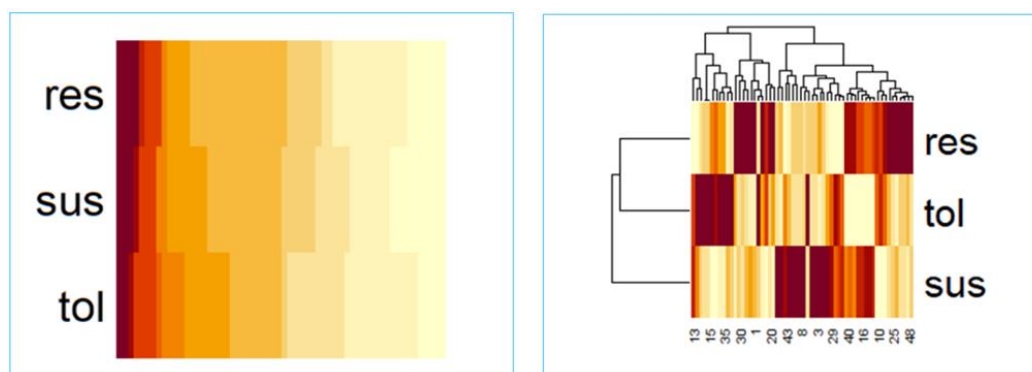


Figure 1.1 – Heatmap produced from genetic admixture against resistant (*res*), resilient (*tol*) and susceptible (*sus*) groups after a cluster analysis using immune phenotypic data. The genetic admixture was analysed by STRUCTURE detection.

The clusters were consistent with the expected results, which the resistant group showed less FEC and high CV, the resilient group showed high FEC and high CV and the susceptible group showed high FEC and a lower CV, although not indicating anemia in average according to Reynecke et al. [72] (Table 1.2).

Table 1.2 – Faecal egg count (FEC) and corpuscular volume (CV) averages before and after clustering among resistant, resilient and susceptible groups. The analysis used all animals and a high stratification; the FEC parameter was transformed with $\log_{10}(n + 1)$.

Cluster	FEC	Log ₁₀ (FEC+1)	CV
Total	828	2.9	29
Resistant	243	2.4	31
Resilient	1719	3.2	32
Susceptible	2057	3.3	28

1.3.4 The distribution of runs of homozygosity by the sheep genome presented standard behavior when compared with previous studies

The ROH profiled found in this study is consistent with previous generous studies with sheep [8,73]. From 493 animals, 408 presented runs of homozygosity, gathering 681 haplotypes, with 3,346.38 bp average length and 48.09 bp/SNP average density (region length by marker). Summarizing, ROH were detected in 20 autosomes, without any haplotype in chromosomes 11, 14, 21, 23, 24 and 26 (Table 1.3). The shortest island of homozygosity was 1,063.78 bp long and it was found in chromosome 3 and the largest island was 17,027.80 bp long and it was found in chromosome 9.

Chromosome 2 had the biggest number of ROH (96) and chromosome 10 had the largest average length (4,367.90 bp), while chromosomes 17 and 25 had only 1 ROH.

1.3.5 Genomic regions of differential runs of homozygosity were abundantly enrichment with genes to important roles, just like those detected by selection signatures

After the stratification, we detected 27 different islands of homozygosity among the groups, considering that two in the chromosome 15 to the resilient group were overlapped. All of that contained genes, with 4 regions exclusive to the resistant group (chromosomes 5, 10, 12 and 18), 10 regions – included that overlapped – exclusive to the resilient group (chromosomes 2, 3, 8, 15, 19 and 20), and 13 exclusive to the susceptible group (chromosomes 2, 3, 4, 5, 7, 8, 16, 16, 18 and 22). 344 genes totally described were detected across the 26 regions (48 to resistant, 116 to resilient, and 180 to susceptible clusters).

Further, 12 regions were significant to selection signatures, considering that just 10 presented 36 described genes (chromosomes 1, 3, 5, 7, 9, 10 and 16). Two putative regions to selection signatures were overlapped with differential islands of homozygosity, being one region to resistant cluster (chromosome 18, 48839785-51561708 bp to ROH), containing one described gene, and one region to susceptible cluster (chromosome 22, 28684989-34070865 bp to ROH), containing five described genes. Consistently, the last region is the biggest island of homozygosity among all discussed here, what confirm the presumption that a long haplotype is product of a strong linkage disequilibrium and it is putative to be selected under last generations [74], and considering the greater possibility of finding deleterious traits, typical of this cluster.

Table 1.3 – Number, shortest, largest, and average lengths, average SNP and average density of runs of homozygosity (ROHs) by sheep chromosome.

Chromosome	Total ROHs	Shortest ROH (Bp)	Largest ROH (Bp)	Average length (Bp)	Average SNP	Average density (Bp/SNP)
1	46	2316.53	6974.16	3121.84	65.39	47.66
2	96	2266.09	7159.64	3564.30	73.34	48.49
3	69	1063.78	9373.14	3475.44	72.17	47.94
4	15	2552.83	4481.52	3110.01	64.00	48.56
5	70	2291.95	9776.74	3561.45	73.56	48.16
6	5	2448.96	4346.33	3015.03	62.20	48.45
7	36	2467.77	6249.51	4020.62	82.53	48.65
8	27	2419.46	5810.89	3082.06	64.07	48.09
9	82	2184.79	17027.80	4135.19	89.06	46.04
10	75	2350.36	7646.36	4367.90	89.09	48.82
11	0	NA	NA	NA	NA	NA
12	38	2450.41	7329.81	3670.79	75.61	48.43
13	2	2352.67	2884.25	2618.46	54.50	47.97
14	0	NA	NA	NA	NA	NA
15	6	2468.00	3792.90	2832.21	58.83	48.09
16	21	2245.87	5370.43	3616.21	74.95	48.10
17	1	NA	NA	2436.64	50	48.73
18	22	2607.66	3988.44	3000.09	62.91	47.60
19	2	3743.02	4355.77	4049.39	82.00	49.42
20	32	2460.29	7424.59	3246.30	66.06	49.08
21	0	NA	NA	NA	NA	NA
22	35	2325.58	7544.80	3348.51	69.86	47.62
23	0	NA	NA	NA	NA	NA
24	0	NA	NA	NA	NA	NA
25	1	NA	NA	2655.18	58	45.78
26	0	NA	NA	NA	NA	NA
TOTAL	681	1063.78	17027.80	3346.38	69.41	48.09

1.3.6 Gene content from islands of homozygosity shared only by resistant animals

All the gene and QTL results content in exclusive islands of homozygosity by cluster and in selection signatures and available in Appendix I.

The Gene Ontology analysis from islands of homozygosity shared only by resistant animals reported solely one ontology, named Tripeptidyl-peptidase activity (GO:0008240), from molecular function domain. It refers to the catalysis of the release of an N-terminal tripeptide from a polypeptide, related to many general enzymatic processes, what could specially include homeostasis and inflammatory response, and whose the tripeptide feG is a leukocyte adhesion inhibitor [75].

By gene level results, it was special important interleukin (IL), an inflammatory cytokine, which included a region in chromosome 12 (2305220-4895096 bp) with four genes (*IL10*, *IL19*, *IL20*, and *IL24*). Homologous and receptor homologous were described in many studies involving resistance to parasites in mammals and selection in sheep [6,12,17,23,25,26,34,37,76]. Toscano et al. [36] tested *IL10* expression together other genes to gastrointestinal nematodes infection, but only *IL33* was in fact overexpressed in the abomasal fundic mucosa of resistant animals. Although, it is also reported that in resistant animals the response is fast detected with an anti-inflammatory activity induction with higher *IL10* levels and this molecule is constitutively expressed in mucosal barrier epithelial cells. Berton et al. [34] associated that with red cells, blood cells, and CV traits.

It is also relevant to immunity and important to other studies in sheep zinc (Zn) fingers (ZNF) domain, which is detected since Moioli et al. [24] and included solute carrier family (*SLC*) genes. In two regions (chromosomes 10 and 12) were found *SLC10A2*, *SLC26A9*, *SLC41A1*, and *SLC45A3* genes, with homologous reports in sheep [19,24,25,34,77,78] and even an example in dog (*Canis familiaris* L.) domestication [30]. Berton et al. [34] associated *SLCO3A1* with FEC trait.

Cyclin-dependent kinase was detected in other studies [14,33] and presented directly and indirectly associated results, particularly *NUCKS1* (nuclear casein kinase and cyclin dependent kinase substrate 1), with generic casein association and regulatory mechanisms [79], and *CDK18* detection in the same discussed region, which was also relevant *TMEM81*. Transmembrane proteins (TMEM) were reported to anti-viral associated genes and homologous were reported by many important related studies [11,80,81]. Additionally, Berton et al. [34] showed associations with FEC (*TMEM140* and *TMEM266*) and ECC by Famacha® (*TMEM11*, *TMEM8B*, *TMEM45B*, *TMEM121*, and *TMEM179*) traits.

Other important genes with homologous reports in the same region in chromosome 12 (2305220-4895096 bp) included *CNTN2* [25,34], *FAM72A* [17,34], *MAPKAPK2* [19,25,76], *RAB7B*, and *RAB29* [34,78]. Finally, in this region were relevant to immunity the findings of fc mu receptor gene (*FCMR*), related to IgM [82]; the inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit epsilon gene (*IKBKE*), which plays an essential role in the inflammatory responses regulation to viral infection through the activation of type I interferon (IFN) [83]; the polymeric immunoglobulin receptor gene (*PIGR*), which facilitates the transcytosis of soluble polymeric isoforms of IgA and IgM and immune complexes [84]; and the regulator of hemoglobinization and erythroid cell expansion gene (*RHEX*), related to protein expansion in red blood cell development [85].

The sole region overlapped with a selection signature contained only the leucine rich repeat and fibronectin type III domain containing 5 gene (*LRFN5*), whose protein is involved in downregulation of macrophage activation and regulation of presynapse assembly. It is also reported in an Iranian sheep study with selection signatures [86], and whose *LRR1* related homologous was reported by Berton et al. [34].

Other important genes in the resistant group included fibroblast grow factor 14 (*FGF14*), with homologous reports by Fariello et al [11], Kijas et al. [10], Kardos et al. [13], Berton et al. [34], Onzima et al. [76] and Yurchenko et al. [17]; the RNA polymerase III subunit G gene (*POLR3G*), with homologous reports by Gouveia et al. [25], Maiorano et al. [78], and Selli et al. [19]; and testis expressed 30 (*TEX30*), whose *TEX33* association with blood cells, red cells, and CV traits were established by Berton et al. [34].

1.3.7 Gene content from islands of homozygosity shared only by resilient animals

The Gene Ontology analysis from islands of homozygosity shared only by resilient animals reported three ontologies, including a generic biological process, named Negative regulation of protein secretion (GO:0050709), and two citrullination relationships, included the molecular function Protein-arginine deiminase activity (GO:0004668) and the biological process Histone citrullination (GO:0036414). In this sense, a particular region was relevant in chromosome 2 (246460858-249010189 bp), whose gene content included *B3GNT7*, *FBX036*, *HTR2B*, *NMURI*, *SLC16A14*, *TAS1R2*, *PADI3*, *PADI3*, and *PADI4*, considering that the four last genes – taste bitter (*TAS*) and peptidyl arginine deiminase (*PADI*) genes – were related one another and also found by Barbato et al. [15]. The neuromedin U receptor 1 gene (*NMURI*) was also reported to acclimation by Lv et al. [12] and Yurchenko et al. [17].

Relevant related homologous of the other genes comprised GALNT proteins [17,32,37]; F-box proteins [12,17,25], besides *FBXO5* gene in other region; and hydroxytryptamine receptor proteins [17,77], besides *HTR3A* and *HTR3B* genes in other region, whose last one was reported by Maiorano et al. [78]. SLC findings in other regions genes included *SLC4A3* and *SLC25A26*, considering the fact that the first gene was contained in a neighboring region in chromosome 2 (235649584-238120471 bp), which were found other interesting genes like *ABCB6*, *ANKZF1*, *CDKR2/P39*, *DNAJB2*, *GLB1L*, *RETREG2*, *SPEG*, *STK11IP*, *STK16*, *TMEM198*, *TUBA4A*, *WNT10A*, *WNT6*, and *ZFAND2B*.

Considering the adaptation related genes, as described by Barbato et al. [15] and Yurchenko et al. [17], homologous included ATP bindings *ABC* genes [10,11,16,17,32,78], DnaJ heat shock protein family (Hsp40) genes [17] and its association with ECC trait [34], galactosyl- β -1 genes [11], reticulophagy regulator family genes [17], serine/threonine kinase genes [13,34,78], tubulin genes [13], and *WNT* family genes [11,78]. Besides *ANKZF* and *ZFAND2B*, *ZNF* family genes included in this animal group Fez family zinc finger 2 zinc finger (*FEZF2*), present in a region in chromosome 19, and BTB domain containing 16 (*ZBTB16*), present in a region in chromosome 15 and whose *ZBT* homologous were reported by Kardos et al. [13] and Liu et al. [14].

Finally, relevant genes assembled from other regions were activin A receptor type 2A (*ACVR2A*), ADAM metallopeptidase with thrombospondin type 1 motif 9 (*ADAMTS9*), *CLDN20* and *CLDN25*, defensin- β -114 (*DEFB114*), dopamine receptor D2 (*DRD2*), family with sequence similarity 49 member A (*FAM49A*), *IL18*, potassium voltage-gated channel modifier subfamily S member 3 (*KCNS3*), kinesin family member 5C (*KIF5C*), LDL receptor related protein 1B (*LRP1B*), membrane associated guanylate kinase, WW and PDZ domain containing 1 (*MAG11*), origin recognition complex subunit 4 (*ORC4*), RAD51 associated protein 2 (*RAD51AP2*), THO complex 7 (*THOC7*), transmembrane serine protease 5 (*TMPRSS5*), tetratricopeptide repeat domain 12 (*TTC12*), and ubiquitin specific peptidase 28 (*USP28*). Some homologous reported in previous studies included *DRD* [6,34,77], *KIF* [13,25,34], *MAG* [34,78], *ORC* [24], *THO* [24], *TMP* [13,34], *TTCA* [34], and *USP* genes [19,25,34].

ACVR2A and *ADAMTS9* genes are involved with transforming growth factors (TGFs), considering direct reports of the first one by Lv et al. [12] and of the second one by Rochus et al. [16], apart from homologies reported by Benavides et al. [37], Berton et al. [34], Gouveia et al. [25], Maiorano et al. [78], Peripolli et al. [88], and Yurchenko et al. [17]. *DNAJ* and

LRP genes were also related to adaptation, like other genes mentioned above, and these families were reported, discussed and/or associated by previous studies [17,27,32,34,37]. Related to homeostasis, *KCN* genes were reported by Maiorano et al. [77] and Yurchenko et al. [17] and associated with ECC trait by Berton et al. [34].

1.3.8 Gene content from islands of homozygosity shared only by susceptible animals

From the islands of homozygosity shared only by susceptible animals, the Gene Ontology analysis reported 12 ontologies, including the three domains. This group also shared the biggest number of genes and a substantial diversity of immunological results. More generic, five ontologies were cell components, named as Chloride channel complex (GO:0034707), Dendrite membrane (GO:0032590), Postsynapse (GO:0098794), Cytoplasm (GO:0005737), and GABA-A receptor complex (GO:1902711).

Related to the last one, γ -aminobutyric acid (GABA) was also reported in two molecular functions, including GABA-gated chloride ion channel activity (GO:0022851) and GABA-A receptor activity (GO:0004890), which enables the transmembrane transfer of a chloride ion by a channel that opens when GABA has been bound by the channel complex and it is a constitutive element in cell activity, respectively [89]. Four receptors *GABA* genes were found in a region in chromosome 5 and the Gamma-aminobutyric acid signaling pathway (GO:0007214) biological process ontology was also related.

Considering the adaptation in a broad context, it was relevant Benzodiazepine receptor activity (GO:0008503), a molecular function related to amnestic and myorelaxant properties and whose receptors are allosteric modulatory sites on GABA-A receptors [90], and the self-explanatory biological processes of Inhibitory synapse assembly (GO:1904862) and Chloride transmembrane transport (GO:1902476), with implications to homeostasis [92].

From showed results in resistant and resilient clusters, it was found in this cluster *HTR6* and also *HSPA2* and *HSPCA* heat shock proteins genes (*HSP*), which homologous were related by Peripolli et al. [88] and Yurchenko et al. [17] and were associated with FEC trait by Berton et al. [34]. Zinc and ring fingers protein genes were found in different regions, including *RNF149* and *RNF186*, with homologous related by Kardos et al. [13] and associated with ECC trait by Berton et al. [34]; *ZBED8*, with homologous related by Andersson [30]; and *ZBTB1*, *ZBTB24*, *ZBTB25*, *ZFAND5*, *ZFYVE21*, and *ZSWIM6*. It was also found *LDLRAD2*, whose homologous was reported to Álvarez et al. [27] to thermic stress.

SLC were particularly abundant, including nine genes in four different regions in three chromosomes (*SLC9A2*, *SLC9A4*, *SLC16A10*, *SLC22A16*, *SLC25A29*, *SLC25A47*, *SLC38A1*,

SLC38A2, and *SLC38A4*). The interleukin results were also relevant and all of them were relative to receptors, what was absence in the other clusters, including the last ontology detected - Interleukin-1 receptor activity (GO:0004908) biological process – and considering that from four genes, one was relative to IL18 (*IL18R1*), one was relative to its accessory protein (*IL18RAP*) and the others both to two different types of IL1 (*IL1R1* and *IL1R2*). All *ILR* genes were present in one region in chromosome 3 (104741751-107493920 bp) and two *SLC* gene findings were also there.

Generic homologous genes discussed to the other two groups and found in these shared regions included *ANKRD9*, *CDK19*, *FAM43B*, *KIF17*, *KIF2A*, *MAP4K4*, *RAB15*, *TMEM106B*, *TMEM117*, *TTC1*, *TTC7B*, *TTC8*, and *USP48*. Different of the other clusters, they were more distributed in different regions and in different chromosomes.

Results only indirectly related to immunity and just with homologous reported in previous studies discussed here included genes related to abhydrolase (*ABHD17B*), cytochrome (*CYP46A1*), follistatin (*FSTL5*), general transcription (*GTF3C6*), guanine deaminase (*GDA*), methionine adenosyltransferase (*MAT2B*), and protein phosphatase (*PPP1R13B*, *PPP1R36*, and *PPP2R5C*) [6,10,15,17,19-21,34]. Other genes whose homologous were associated by Berton et al. [34] with immune parameters used in this study included relationships with α -kinase anchoring protein (*AKAP5*), ankyrin (*ANKRD9*), CCR4-not transcription complex (*CNOT11*), fucosyltransferase (*FUT8*), NADH (*NDUFA4* and *NDUFAF2*), and polymerase and histidinol phosphatase (*PHF14*), besides ADP ribosylation factor (*ARLAA*), with other homologous reported by Peripolli et al. [88]. A transient receptor potential cation channel gene (*TRPM3*) was involved in endothelial contact of cells by Ca^{2+} channel [92], with homologous reported by Fariello et al. [11], Moiola et al. [24], Berton et al. [34], and Gouveia et al. [25].

An important result was an island of homozygosity in chromosome 7 (104687681-107641311 bp), whose content included the β -2-microglobulin gene (*B2M*), the echinoderm microtubule associated protein like 5 gene (*EML5*), the forkhead box N3 gene (*FOXN3*), the ribosomal protein S6 kinase A gene (*RPS6KA5*), the tripartite motif containing 69 gene (*TRIM69*), and other genes less relevant in this study or already mentioned (like *TTC7B* and *TTC8*). *B2M* is involved in major histocompatibility complex (MHC) and it was the most expressed gene jointly actin- β gene (*ACTB*) in the fundic and pyloric regions and in the abomasal lymph nodes in a study of local immune-related resistance in Morada Nova breed infected by *H. contortus* [35]. *EML5* and *FOX* present each one a homologous in other region

in this study (*EML1* and *FOXO3*, respectively), whose the first was reported by Maiorano et al. [78] and the second is part of a gene family discussed by Andersson [30] in goat and by Kijas et al. [10] in sheep. Finally, Liu et al. [14] reported the homologous *RPS6KA3*, while tripartite motif genes were abundantly discussed in other previous studies in sheep [13,33,37].

Other relevant finds included genes properly found in previous genomic studies in sheep or related species, like the aldehyde dehydrogenase 1 family member A1 gene (*ALDH1A1*), involved in oxidative stress and associated to FEC trait by Berton et al. [34] and whose homologous are reported by Moioli et al. [24]. In this sense, the spectrin repeat containing nuclear envelope protein 2 gene (*SYNE2*) was reported by Maiorano et al. [78], considering association of the spectrin with erythrocytes [93]; and the tumor necrosis factor (TNF) receptor associated factor 3 gene (*TRAF3*) was reported by Fariello et al. [11], regarding that this family is involved in resistance to parasites, including reports by McRae et al. [23], Kardos et al. [13], Benavides et al. [37], Berton et al. [34], Ma et al. [81], and Toscano et al. [36]. Further, another gene identified is relative to TNF- α and then more directly associated to immunity (*TNFAIP2* - TNF alpha induced protein 2).

A homologous of the C1q and TNF related 2 gene (*CIQTNF2*) was associated with blood, red cells, and CV traits by Berton et al. [34]. Other associated results to red cells and platelet were found, like the thrombospondin type 1 domain containing 7A gene (*THSD7A*), whose a homologous was reported by Moioli et al. [24], and the G protein-coupled receptor 6 gene (*GPR6*), with homologous association with ECC trait by Berton et al. [34] and reports by Benavides et al. [37], Gouveia et al. [25], and Estrada-Reyes et al. [26].

Ubiquitin was discussed as an important immune process to resistance to parasites [94] and related genes (*ERCC8* and *OTUD3*) were found with homologous detected by Selli et al. [19] and associated with FEC trait by Berton et al. [34], respectively. It is also found the cited *USP48* and the UBX domain protein 10 gene (*UBXN10*), considering *UBXN4* Ferrer-Admtlla et al. [80] report. In the same direction, WD repeat domain (WDR) was also considered relevant, with *WDR20* found in this study, associated with FEC trait by Berton et al. [34] and reported by Gouveia et al. [25], Maiorano et al. [78], and Selli et al. [19].

Considering the homeostasis, as discussed for shared regions by resilient animals, it was interesting the tectonin beta-propeller repeat containing 1 gene (*TECPRI*), which Yurchenko et al. [17] related a homologous with temperature sensation, and the ATPase phospholipid transporting 10B gene (*ATP10B*), whose homologous were reported by Benavides et al. [32,37], and Peripolli et al. [88]. Other mainly genes detections were related to other important immunity processes or directly to resistance or resilience to nematodes in

sheep and present homologous reports in previous studies discussed here, like adrenoceptor alpha 1B (*ADRA1B*) [34], cell-division (CD) 164 molecule (*CD164*), CD cycle (CDC) 42 binding protein kinase beta (*CDC42BPB*) [14,33], *CDC40* [14,33], elongation of very long chain fatty acids 7 (*ELOV7*) [33], glutathione peroxidase 2 (*GPX2*) [8], SH2 domain containing 5 (*SH2D5*) [8], and TBC1 domain family member 8 (*TBC1D8*) [12,78,81].

Lastly, the most relevant region was the island of homozygosity in chromosome 22 which present overlapping with a selective sweep (28684989-34070865 bp), which 5 genes were found, mostly related to immunity and red cells. Adducin gene (*ADD*) plays an important role to cell-cell contact and erythrocyte [95], considering that *ADD1* was related by Yurchenko et al. [17] to acclimation, described as involved in cold adaptation through brown adipocytes [96]. That gene also has a direct relationship with another gene in the region – the X-prolyl aminopeptidase 1 gene (*XPNPEPI*) - associated with inflammatory response [97,98]. Sortilin related vibrio polysaccharide 10 (VPS10) domain containing receptor gene (*SORCSI*) is a *SORCS3* homologous, found by Moioli et al. [24], while the survival motor neuron domain containing 1 gene (*SMNDC1*) present only an indirect importance. The last gene found in the region (*MXII*) was not relevant to the present analysis.

1.3.9 Gene content from other selective sweeps evidences

From 14 regions in 11 chromosomes whose selective sweeps were significant, two regions were overlapped with ROH, as described (chromosomes 18 and 22), and 12 regions were solely detected by this methodology, encompassing chromosomes 1, 2, 3, 5, 7 (two regions), 9 (*idem*), 10 (*ibidem*), 12, and 16, and totalizing 30 genes completely described.

As expected, it was found many genes related to more general processes besides immunological functions, getting to only one cell component in the ontology analysis – ESCRT II complex (GO:0000814). It is described as endosomal sorting complex required for cell transport, what it is primordial to immune system [99], since it is an upper generic process. In this sense, 14 genes or their homologous were reported in relevant previous genomic studies in sheep and other 3 genes were related to families reported in ROH from the three clusters previously discussed.

The region in chromosome 1 (149085328-149585328 bp) included *TMPRSS15*, a *TMEM* homologous like *TMPRSS6*, which Berton et al. [34] associated with CV and blood and red cells traits. One region in chromosome 7 (92404078-92654078 bp) contained related genes, like *TMEM63C* and *TMED8*, whose homologous *TMED2* was described by Purfield et

al. [8] for its transmembrane excretory function, involving in the Golgi complex. In the last region it is also present the zinc finger DHHC-type palmitoyltransferase 22 gene (*ZDHHC22*) and the activator of HSP90 ATPase activity 1 gene (*AHSA1*), whose HSP family present relationship with *DNAJC3*, detected in one region in chromosome 10 (81689966-82189966 bp), which content also included *CLDN10*.

The other region in chromosome 10 (23932516-24307516 bp) included *FOXO1*, *SLC25A15*, *THSD1*, and the mitochondrial ribosomal protein S31 (*MRPS31*), whose homologous *MRPS34* was reported by Peripolli et al. [88]. In this region was also present the vacuolar protein sorting 36 homolog gene (*VPS36*), associated with milk production and whose homologous *VPS13B* was found in one region in chromosome 9 (85179852-85429852 bp) and reported by Yurchenko et al. [17], who cited that as a known candidate gene for milk-related traits in buffalo [87]. Finally, the region in chromosome 16 (71791406-72041406 bp) contained the adenylate cyclase 2 gene (*ADCY2*), with homologous reportages by Liu et al. [14] and Maiorano et al. [78], as a reproductive trait of short fat-tailed sheep.

1.3.10 Quantitative trait loci associations

21 associations with quantitative trait loci (QTL) were established from 20 different regions, considering QTL overlapping. All QTL found in selection sweeps were also in islands of homozygosity distributed by the clusters.

Haemonchus contortus faecal egg count (HFEC) and faecal egg count (FECGEN) traits were present in the three clusters, what is consistently with the nature of these parameters. Similarly, other four QTL were associated with *Trichostrongylus colubriformis* Giles, an important temperate gastrointestinal nematode: *T. colubriformis* FEC (TFEC_1), found only in susceptible animal regions, and *Trichostrongylus* adult and larva count (LATRICH_2, LATRICH_3, and LATRICH_4), found in resilient and susceptible animal regions, which also share IgA level (IGA). All the other QTL were only present in one of the clusters, being relevant to this study pepsinogen level (PEPSL), associated with resistant group; cortisol level (CORT) and worm count (WORMCT), associated with the resilient group; and eosinophil number (CEOSIN) and hematocrit (HCT), associated with susceptible group.

1.4 Discussion

1.4.1 Gene detections showed the multiple biological processes involved in resistance, resilience and susceptibility to gastrointestinal nematodes

Highlighting the most important traits detected in the clusters, it is particularly interesting the interleukins, which are associated with body temperatures and fever [100] and are inductor agent for prostaglandins synthesis, neutrophils influx and activation, T and B-cells activation, cell cytokines, antibodies and collagen production, and fibroblast proliferation [34]. These proteins act in the initial phases of defense against gastrointestinal nematodes and are constitutively expressed in epithelial cells of mucosal barriers, which are the first cells to come into contact with invading pathogens [32]. Interleukins biosynthesis is related to mast cells, eosinophils and IgE production [37], and induce *CD* gene expression in Th2 profile, what is the first issue associated with the immune response to *H. contortus* [32].

CD genes are reported as glycoproteins with important functions as a cell adhesion factor and binding of hematopoietic stem cells to the extracellular matrix or stromal cells mediating. Studies with *CD2* demonstrated its contribution to T and NK cells signaling [101], helping to recruit eosinophils in allergic inflammation [102] and after infections with helminthes [103]. *CD109* was reported as expressed in T-cells [34] and it is a precursor of an antigen that represents a new and independent branch of the alpha2-macroglobulin complement-encoding gene family [24]. Further, *CD53* forms functional interactions with leukocyte receptors - including MHC molecules and B cell surface - and it is related to TNF- α levels, whose maximization was observed in abomasal lymph nodes 3 days after infection with *T. circumscripta* [23].

It is relevant to describe that TNF- α encodes a Th1 cytokine produced by macrophages, with Schafer et al. [104] having observed severe clinical signs in its combination with *IL1* in sheep infected with *H. contortus*, and considering Benavides et al. [37] conclusion that such protein combination hinders a protective immune response against parasites, even increasing pathological signs. Berton et al. [34] associated *CD80* and *CD86* with red cell count, platelet level and CV traits, probably participating of T-cell activation. Estrada-Reyes et al. [26] identified *CD1D*, which encodes a class I CD protein that regulates the presentation of glycolipid antigens to NK cells [105], and it was reported by Araujo et al. [106] in cattle. In addition, cyclin-dependent kinase proteins present also known immunoreactivity relationship [107].

ZNF domain associated genes included *SLC* genes and transcription factors related to DNA binding and heme-1-oxygenase activation [24], presenting associate with anemia. Farther, it is important to consider that Zn fingers is associated with albumin in blood plasma and participate in many repair protein mechanisms, assisting in homeostasis and genotoxicity reduction, although high levels of this metal were reported as possible mutation causative in humans [108,109]. For those last proprieties, it is possible that zinc has some relationship with reactive oxygen species (ROS), what is associated with resistance to warms [110], including nematodes parasites [111] and, more specifically *H. contortus* and *T. columbriformis* [36,112], but more studies are necessary to confirm that presupposition as announced here.

RNF186, original identified in this study, has been shown to mediate the ER stress-induced response and is associated with intestinal permeability and inflammation [113-115]. In the same sense, *ZFHX2* and ZNF family in general were linked with temperature sensation, as an adaptation trait [17], and a *SLO* gene was reported to be potential involved in a milk role in buffalo, being important it function as repair [116].

A homologous of *FGF14*, *FGF7* was reported by Gorkhali et al. [117] in association studies in Himalaya and against lung injury and lung efficiency at high altitudes; *FBX* was linked with many regulation and energy related processes [17]; as well as *RETREG1* is a gene associated with survival in the Arctic Circle, with eventual occurrence of temperatures of - 50°C, detected for Yakut cattle [118]. In this sense, other important gene families related to adaptation were found in this study, including *KCN* genes, with implications for homeostasis and hypoxia [119], and heat shock proteins, which participate in a crucial metabolic pathway in adapting to environmental stresses and thermal balance. These last proteins act as an immunoregulatory agent that controls the balance between survival and the immune system, effective in adjusting to stress [120]. It is illustrative *HSF1* identification as adaptation to tropical climate in Gir cattle [88]. By the way, *LDLRAD4* was involved in lipid metabolism to thermal stress [27].

Two results are interesting considering their potential haplotype conservation. *PADI3*, *PADI4* and *PADI6* were all them reported in a previous study about adaptive introgression from wild to domestic sheep, as well as *TASIR2* [15]. Phenolic acid decarboxylase (PAD) is related to citrullination, what can be defined as conversion of the amino acid arginine in a protein into the amino acid citrullinean, and what is common to occur by antibodies. *PAD4* is particularly involved in citrullination catabolism to initiate extracellular neutrophil traps (NETs), being the histone citrullination the main step of that [15,121]. The citrullination was

also described as acting in the main inflammatory response resulting from bacterial infections in the livestock, with reports in Sarda breed mastitis [122]. TAS was associated with diversified diet and toxin neutralization, and also immune system [15,123-125].

Related to blood proprieties and bleeding, *B2M* was associated with MHC complex, whose genes are strongly polymorphic [126] and act in important antigen processing pathways in host T-lymphocytes, activating multiple cells and triggering a synergistic immune response [37]. By the way, an interesting study used β -globulin to separate haplotypes as alleles, noticing that resistant animals (*AA*) often had episodes of self-healing (80% control within two weeks), lower mortality, and higher values of CV, hemoglobin concentration, and body weight in relation to susceptible animals (*BB*) [127].

Other important proteins described in the same pathways included spectrin, which is erythrocyte constitutive [93]; G protein-coupled receptors, which have been found to play important roles in the immune system [128] and whose *GPR35* presented ischemia functions and super response to IgE [129]; and THS, which is related with thrombosis, besides the adaptation functions [23]. The last propriety is involved with the homologous *ATP2B1* related by Benavides et al. [32], whose encode plasma membrane 1 ATP is involved in homeostasis and its platelet pathways, with report by Robertson et al. [130] about clotting in mice. Both it and the LRP8 protein can hamper blood flow to a pathogen, making it difficult for adult *H. contortus* to feed and survive.

TRIM proteins are known modulators in signaling pathways involving in immunological response, comprising both innate and adaptive immune system [131]. TRIM homologous was reported in previous studies, like *TRIM28* [13], associated with MHC I and II, and whose *TRIM11* is reported to regulate antiviral immune responses, including inhibiting IFN-I and inflammatory cytokine production [131-133]. Sparks et al. [33] associated this family with *MAST4* and *CD180* genes.

Ubiquitination – included *WDR* genes – was discussed by Benavides et al. [32] and regulates many biological processes, comprising immune responses, and induce post-translational modifications that have been suggested to be favorable to the host's immune response [134]. Moreover, *UBX* domain was reported, whose *UBXN6* is related with JAK-STAT signaling pathway, involved in such as immunity, cell division, and cell death [135].

Finally, Jin et al. [136] described GABA (γ -aminobutyric acid) in activation or suppression of cytokine secretion, modification of cell proliferation and affecting immune cell migration. *TMEM* genes were associated with anti-viral response [137], while *ADAM* genes

are transmembrane proteins coded in this family contain a disintegrin and metalloprotease domain, and therefore it potentially has both cell adhesion and protease activities, set of many biological processes, including myogenesis, TGF- α release, and the inflammatory response [138]. *FOX* is an important gene family involved in cell growth, proliferation, differentiation and longevity [139].

1.4.2 Despite similar results, there are highlights among groups corroborated by QTL; selective sweeps provided additional information

Analyzing the results by ROH cluster, there were more generic genes and ontology in the resistant group. The interleukin results were more expressive in this cluster, however they were shared with the resilient cluster. Different of both, the susceptible group was the only whose it genes were receptors. Estrada-Reyes et al. [26] discussed that *IL13RA1* together *IL4RA* may form a functional receptor for *IL13* [140], with report by Wang et al. [141] of the differential expression of its coding gene in Hereford cattle infected by *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. Onzima et al. [76] identified *IL17RE*, *IL17RC* and *IL23A*, which encode cytokines strongly associated with resistance to gastrointestinal parasites, besides a relevant report by Guo et al. [142] of gene overexpression in *H. contortus* infections in sheep. Further, Berton et al. [34] argued that *IL2RB* encodes the interleukin 2 receptor, which is involved in the T-cell-mediated immune response, with binding to NK and cytokine receptor.

The most important results to resistant cluster were present in the region where the interleukin were found in chromosome 12 (2305220-4895096 bp), including 36 genes, coding other important proteins like *TMEM*, *NUCK*, and *SLC*, and the overlapped region in chromosome 18, which content *LRFN5*. This leucine rich repeat gene is involved in inflammatory response [143], which is directly associated with innate immunology system. Concerning the resilient group, it is an interesting observation that the adaptation related genes were more frequent than in the other clusters, with special importance to *PAD* genes. *ACVR2A* was another interesting result, not properly discussed above, found by Lv et al. [12] and referred in endocrine and autoimmune regulatory processes.

Regarding the susceptible share islands of homozygosity, it was observed farther regions with gene enrichment, what is a more dispersive result than the other clusters, and greater amount ontologies and more related to immunity. Some regions exhibit shared results sometimes with resistant group, sometimes with resistant and resilient groups, what can be explored in a marked assisted selection. Further, the gene majority related to blood proprieties and bleeding were present in this group.

In the susceptible cluster it was also found many interesting genes like *ADRA1B*, which is related to innate immune system and inflammation, specially by the fact of adrenergic signaling regulates a lot of immune cells functions varying from cellular migration to cytokine secretion [144]. *GPX2* homologies were described by Purfield et al. [8] to resistance to nematodes together *RELN*, while *SH2* domain is involved in T-cell homeostasis [145], and *TBC* domain is related to monocytes. Considering that Sparks et al. [33] reported associations with immunoglobulin in wild Soay, it is interesting *CDC* (IgA in lambs), *ELOV* (idem), and *TRIM* (IgG) domains, and also *SNX* domain (IgA) identified in a selective sweep, whose ontology is related to red cells in humans and mice, including hematocrit, erythrocytes and circulating alkaline phosphates level variations.

In the overlapped region in chromosome 22, adducing is involved in the assembly of the spectrin-actin network in erythrocytes, potential involved with resistance/susceptibility to infection in gut, and it is related to X-prolyl aminopeptidase, which is involved in the metabolism of inflammatory mediators [93,95]. *VPS* is a sortilin-like receptor that regulates protein transport and it plays in an important role in secretory organelle biogenesis, which has crucial functions in host infection [146], potential indirectly related with resilience. *SMN* is important for the maintenance of specialized nerve cells called motor neurons, with indirect action of nervous control of the gastrointestinal tract [147].

The QTL associations corroborate the gene results, including the fact that those ones found in the selective sweeps were not exclusive from these regions, which also present many gene results associated with resistance and resilience to gastrointestinal nematodes, and what reinforces the meaning of these traits are being selected over time. The majority presence of diversified immune and blood results in susceptible cluster justify the hematocrit and eosinophil QTL detections, considering also that this kind of leucocytes is involved with mast cell in a coordinated response to infection as a member of the innate immune system [148]. This cluster shared with resilient an IgA QTL, which is an important immunoglobulin present in mucus to host defense in digestive system, besides other corporal fluids and systems [126]. Resilient group presents also a cortisol QTL, considering that this stress hormone inhibits the proliferation of T-cells and it can affect the immunoglobulins function [149].

1.4.5 Combining information sources, resistance and resilience are different phenomena but they may share similar pathways

The shared results among groups may possibly classify what is an evidence of resistance and an evidence of resilience, even though many authors consider only the first phenomenon generically. A way to categorize both defense mechanisms is to analyze the shared genes among groups, to adjust that by previous studies which support this idea and to fit that knowledge in any definition. As postulated by Boman et al. [150], LD can also generate detections by selective genomic methods of deleterious alleles, what explain part of susceptible results and can help the comparison of this cluster with the others. Toscano et al. [36], e.g. considered resilient animals in a different acceptance, as intermediate of resistance, what is different than understood here. The resistance increase observed by Okino et al. [127] was attributed to a lower establishment of adult *H. contortus*, and is not due to the suppression of the larval laying ability or to the change in their rates between males and females. Else by our results, resilience was specially noticed with erythrocytes and main adaptation mechanisms.

Considering the correspondence between ontologies and genes identified, it is possible to link a main resistance processes involving cytokines and leucine rich repeat (LRR), as differential genes, and considering their functions in the innate immune system, as described previously. Consistently, innate immune function enrichment is relevant to the non-establishment of the infection or to forward repel that [151], what defines this phenomenon [29].

An a critical analysis revealed more generic processes in the ontologies to resilience, although it was observed more different specific immune functions and associations with red cells. That conditioned two important conclusions: the sole resilient genes and ontologies identified describes not a higher metabolic hierarchy necessarily, i.e. a more general molecular level pathways, but a set of broader metabolic processes; and the clear association with erythrocytes found to this process is consistent with the resilience nature, i.e. the propriety to establish an infection together the heme functions maintenance [29].

The ontologies reported involved functions that could be performed in resistance and resilience or mostly genes involved with molecular functions that participate to innate and adaptive immune system because of the different steps involved in an inflammatory response, including interleukin and cyclin-dependent kinase. The globulin associated results are strongly interesting because they are related to red and white cells [152], and consistently they are enriched to resilience. It is possible to hypothesize that Zn fingers results found to both

contrasts can be related with heme-1-oxygenase activation and homeostasis, and the possible association with ROS production, which implies in more tolerance considering an infection and an eventual ability to reduce the nematodes survival, respectively, although these suppositions were not tested.

Besides the more directly results, important specific resistant genes identified include interferon, with MHC and NK cells associations, what consider a coordinate innate and adaptive immune response against the parasite establishment. The generic inflammatory response and T cell differentiation are more associated with resilience, but it is involved also with resistance when it is understood that innate and adaptive responses in a broad context can occur in both phenomena, as acute reaction more frequently in resistance and chronic reaction more common in resilience. This meaning explains the share results of *ADAM*, *TMEM*, and *TRIM* genes.

Finally, the sole resilience results included *B2M* and genes related with THS, ubiquitination, GABA and many adaptation noticed genes previously discussed, related to thrombosis, heme functions, inflammation, permeability, IgE and mucin production. In this context, Benavides et al. [32] showed that *AT2B1* and *LRP8* are directly associated with parasite maintenance. IgE is involved with the humoral response in histamine reaction and against parasites infection [153-155], while mucin biosynthesis was expected more to resistance trait in parasite expulsion [37,156], but it could be hypothesize as part of a chronic response or undirected related.

Detailing the relationship of indirect processes reported in this critical analysis, *H. contortus* infections cause rapid changes in effector cells in the abomasal mucosa and lymph nodes [157] and an accentuated IL5 response, which could downregulate IFN- γ [158], with polymorphism association with IgA in lambs [37]. The coordinate action of these cytokines codified by the interferon is molecular associated with macrophage activation, NK cells and MHC [37,159]. IgE and eosinophil level systemically induces the Th2 action [36], whose pathway is typically involved in the response to gastrointestinal parasite infections [23,160]. Further, Jutel et al. [161] concluded that histamine secreted from mast cells and basophils potentially influence Th1 and Th2 responses with a regulatory cycle in inflammatory reactions.

Summarizing, it is possible to draw an infection panorama and host defense, beginning by the attempt to the parasite establishment, whose expulsion can occur by peristaltic movements and mucus production (resistance in general and resilience in chronic reaction);

followed by macrophage activation, inflammatory response and histamine increase level (both phenomena); and then acting the granulocytes and lymphocytes, including NK cells and MHC (resistance in an acute reaction and resilience in general); finally with the homeostasis role participating in all the steps (resistance in restricted functions and resilience in broad metabolic pathways) (Fig. 1.2). There is a crucial glycoprotein function, including antibodies and abomasal mucus production, being enlightening what synthesized by Benavides et al. [37], who described the eosinophils, mast cells and IgE production functions, innate immune response with evidence of mucin oxygen-linked glycosylation, and specific homeostatic reactions. Further, in a particular step, the homeostasis includes the control over bleeding and blood vessel, what is relevant for the anemia control [37,162].

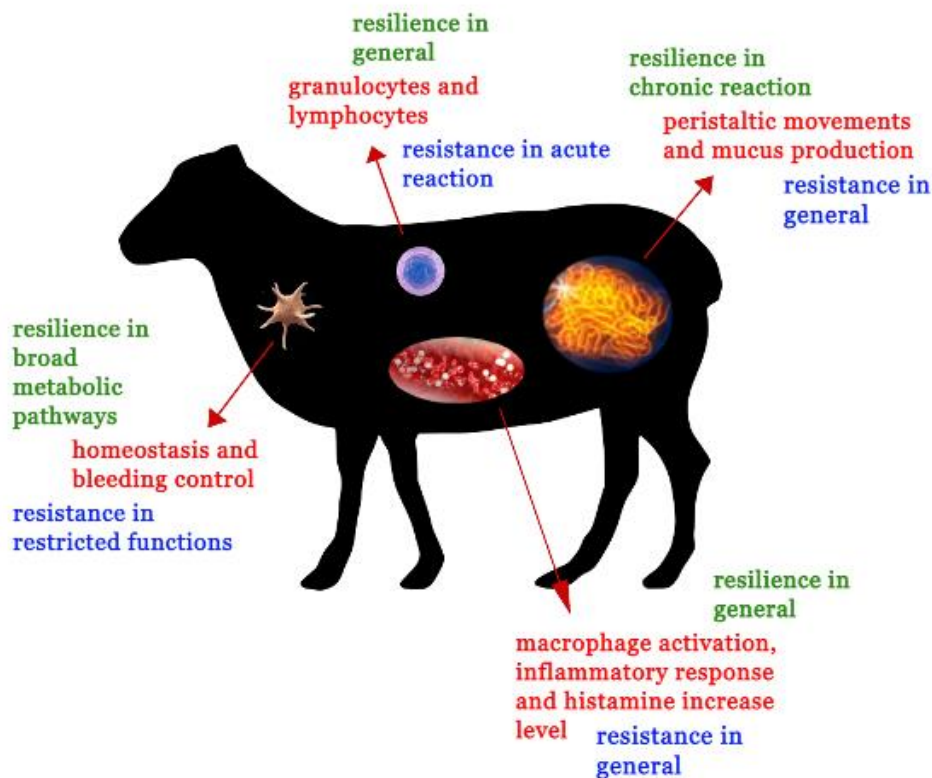


Figure 1.2 – Immunological and metabolic phenomena involving in host defense against parasites in sheep summarized in the present study. Red subtitles are related to processes description, blue subtitles are related to resistance and green subtitles are related to resilience. It is possible to ascertain that resistance and resilience are intermingled in the four main phenomena. The panorama starts with peristaltic movements and mucus production; goes through macrophage activation, inflammatory response and histamine increase level; and ends with granulocytes and lymphocytes action. The homeostasis encompasses all the steps, with prominence of bleeding control.

1.4.6 Evolutionary implications

Considering an evolutionary perspective, the phenotypic correlation among traits can establish also an inversion relationship to adaptation [163] and it is also important to consider the genetic drift role in the molecular evolution of the traits [6], what can explain some soft sweeps and weak evidences found. Even so, both phenomena share relevant pathways. The correlation in immunological traits and their complexity generate a stabilizing selection themselves [164], considering the detection in a Soay wild population of this selection type for all the immunoglobulins, except IgG in adults, whose higher heritability generates directional selection [33,165]. Antibody phenotypes have the potential to respond rapidly to selection, but there is high individual variation in their development, especially regarding exposure to parasitic nematodes [166], food availability [167], and climate conditions [168].

It was verified that there is a strong relationship with age in the immunological phenotypes genetic control, including differences in correlations between antibodies [33,165] as a result of the sensitive interaction between immune response, previous exposure to pathogens (generic and specific), and hypothetically the impact of these in relation to development, including ontogenetic stage, degrees and number of infections and experimental resource availability. A way to give robustness to results is a multivariate analysis regarding the genetic architecture, especially for the understanding of restrictions on the phenotypic evolution of immunity [33].

These results present variation to livestock production animals, considering their densification, parasites exposition and demographic history. Moreover Soay breed presents higher LD and inbreeding coefficients, and consequently lower heterozygosity and effective size when compared with other populations according structure populations previous studies [10,15], what is expected by the isolation history of this natural sheep population in a Scottish archipelago [33,166]. The Santa Inês breed present bigger effective sizes [10], although the smaller size of the herds in this study, what generated a high variability to be explored by breeding programs, considering their introgressions with Creole, Somalis and Suffolk breeds, besides the origin from Bergamacia and Morada Nova breeds [169], and the know shared conserved regions with other breeds [25]. Farther, the comparisons are important, still considering that stabilizing selection is involved in many loci related to own organism and strange individual recognitions in many animal classes, besides the immunological functions [6], and additionally considering that individual differences in immunological response in environment are the main factor to diseases resistance, health state and fitness [170].

An intra-breed population study is expressive considering the main importance of the intra-breed variability in sheep [9,16], yet many genomic regions and genes found were conserved during and after domestication. By this theme, it is relevant many wild genes introgressions which confer intoxication protection and with enrichment related to innate immunity [10,15]. The citrullination report is illustrative because it was hypostatized by Barbato et al. [15] as an adaptation to new environments sheep colonization, considering no identification in Soay by that study.

Santa Inês breed proved to be the most productive breed in all Brazilian Northern [77,171], especially due to rusticity, proliferation capacity, maternal ability, and resistance to parasites [77,172]. Some parallels can be establish between the results in the present study and that found in comparative studies with other breeds and diseases, including the paratuberculosis association with basic cellular processes genes [24] or the fact that trypanosomes were the major historical force that influenced the formation of sheep and other domestic ruminant populations native to tropical regions in West Africa [27,173]. Álvarez et al. [27] also found gene clustering directly or indirectly associated with signaling pathways related to environmental adaptation, including control of metabolic stress, homeostasis, modulation of immune and inflammatory responses, cell proliferation, and migration.

It is possible that some results were hidden by the detection and stratification limitations, specially FEC detections whose marginal significance may derive from the immune response nature, in which host resistance depends on many individual responses, as well as peristalsis. Both phenomena are dependent of a biochemical events cascade that influence humoral and the effector cells, involving a multifactorial action and many genes.

Other limitation is the fact that traits valued in animal production may not be evinced by selection signatures statistics because selection is too ancient, whether by artificial selection since a remote domestication, whether by a natural selection when the trait presented an adaptive advantage in the wild environment [174]. In addition, allelic differences are relevant among breeds, experimental questions, the parasites species and their distinct immune actions and responses, and some soft sweeps [32]. Considering that, this study sought to explore the results interpretation complexity, which soft sweeps could be important as described by Przeworski et al. [175], Pritchard et al. [176], and Hernandez et al. [177], whose argumentation focus on the fact that selective sweeps which continue to vary in populations could be more important in remaining the history than classical selection signatures [80].

Considering the absence of breeding programs focused in resistance to gastrointestinal nematodes in Santa Inês breed in Brazil, it is defended here that the adaptations were from

relaxed natural selection and indirect artificial selection as proposed by Price [28]. In this study it is not clearly possible to describe what is the each event contribution to resistance and resilience to worms, considering also that conservation regions were reported in both phenomena. The natural selection has a minor systematic action than artificial selection [31], but the complex correlation among traits could hinder the reach of this supposition, with possible influences of productive and reproductive traits as described by Álvarez et al. [27] to hypoxia selection signatures identification. Although the limitations, it is possible to do more comprehensive inferences than that considering only the breeding programs as defended by Purfield et al. [178] and Marras et al. [179].

1.5 Conclusions

This study has pointed that resistance and resilience to gastrointestinal nematodes are different phenomena with great relationship each other and they are partially result of different selection pressures in natural and artificial selections to Santa Inês sheep. In general, the resilience acts from broader biochemical functions, chronic response and homeostasis and erythrocyte association, while resistance presented functional enrichment to innate immunological system. The results are partially in accordance with McRae et al. [23], Gouveia et al. [25], and other previous studies with ROH and selection signatures in sheep, even though a few homozygosity regions with weak associations may be result of recombination events and GC content in genome, as described by Purfield et al. [8], and considering the multiple factors of the genetic component of the immunity, as described by Sparks et al. [33]. The main results support the most of hypothesis brought up and more studies are needed to clarify both phenomena molecular evolution in these populations.

1.6 References

1. JAMES, C.E.; HUDSON, A.L.; DAVEY, M.W. Drug resistance mechanisms in helminths: is it survival of the fittest? **Trends in Parasitology**, v. 25, p. 328-335, 2009.
2. TOSCANO, J.H.B.; SANTOS, I.B.; VON HAEHLING, M.B.; GIRALDELO, L.A.; LOPES, L.G.; DA SILVA, M.H.; FIGUEIREDO, A.; ESTEVES, S.N.; CHAGAS, A.C.S. Morada Nova sheep breed: resistant or resilient to *Haemonchus contortus* infection? **Veterinary Parasitology**, v. 276, <https://doi.org/10.1016/j.vpoa.2019.100019>, 2019a.
3. AMARANTE, A.F.T.; BRICARELLO, P.A.; ROCHA, R.A.; GENNARI, S.M. Resistance of Santa Ines, Suffolk and Ile de France sheep to naturally acquired

- gastrointestinal nematode infections. **Veterinary Parasitology**, v. 120, p. 91-106, 2004.
4. ROCHA, R.A.; AMARANTE, A.F.T.; BRICARELLO, P.A. Influence of reproduction status on susceptibility of Santa Inês and Ile de France ewes to nematode parasitism. **Small Ruminant Research**, v. 55, p. 65-75, 2004.
 5. MEXIA, A.A.; MACEDO, F.A.F.; OLIVEIRA, C.A.L.; ZUNDT, M.; YAMAMOTO, S.M.; SANTELLO, G.A.; CARNEIRO, R.C.; SASA, A. Susceptibilidade a nematoides em ovelhas Santa Inês, Bergamácia e Texel no Noroeste do Paraná. **Semina: Ciência Agrárias**, v. 32, p. 1921-1928, 2011.
 6. BAMSHAD, M.; WOODING, S.P. Signatures of natural selection in the human genome. **Nature Reviews Genetics**, v. 4, p. 99-110, 2003.
 7. NIELSEN, R. Molecular signatures of natural selection. **Annual Review of Genetics**, v. 39, p. 197-218, 2005.
 8. PURFIELD, D.C.; MCPARLAND, S.; WALL, E.; BERRY, D.P. The distribution of runs of homozygosity and selection signatures in six commercial meat sheep breeds. **Plos One**, e0176780, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176780>, 2017.
 9. KIJAS, J.W.; TOWNLEY, D.; DALRYMPLE, B.P.; HEATON, M.P.; MADDOX, J.F.; MCGRATH, A.; WILSON, P.; INGERSOLL, R.G.; MCCULLOCH, R.; MCWILLIAM, S.; TANG, D.; MCEWAN, J.; COCKETT, N.; ODDY, V.H.; NICHOLAS, F.W.; RAADSMA, H.; International Sheep Genomics Consortium. A genome wide survey of SNP variation reveals the genetic structure of sheep breeds. **Plos One**, e4668, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004668>, 2009.
 10. KIJAS, J.W.; LENSTRA, J.A.; HAYES, B.; BOITARD, S.; PORTO NETO, L.R.; SAN CRISTOBAN, M.; SERVIN, B.; MCCULLOCH, R.; WHAN, V.; GIETZEN, K.; PAIVA, S.; BARENDSE, W.; CIANE, H.; READSMA, H.; MCEWAN, J.; DALRYMPLE, B. Genome-wide analysis of the world's sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection. **PLoS Biology**, v. 10, e1001258, 2012.
 11. FARIELLO, M.I.; SERVIN, B.S.; KLOOP, G.T.; RUPP, R.; MORENO, C. INTERNATIONAL SHEEP GENOMICS CONSORTIUM; SAN CRISTOBAL, M.; BOITARD, S. Selection signatures in worldwide sheep populations. **Plos One**, v. 9, e103813, [doi:10.1371/journal.pone.0103813](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103813), 2014.
 12. LV, F.H.; AGHA, S.; KANTANEN, J.; COLLI, L.; STUCKI, S.; KIJAS, J.W.; JOOST, S.; LI, M.H.; MANSAN, P.A. Adaptations to climate-mediated selective pressures in sheep. **Molecular Biology and Evolution**, v. 31, p. 3324-3343, 2014.
 13. KARDOS, M. Whole-genome resequencing uncovers molecular signatures of natural and sexual selection in wild bighorn sheep. **Molecular Ecology**, v. 24, p. 5616-5632, [doi: 10.1111/mec.13415](https://doi.org/10.1111/mec.13415), 2015.
 14. LIU, Z.; JI, Z.; WANG, G.; CHAO, T.; HOU, L.; WANG, J. Genome-wide analysis reveals signatures of selection for important traits in domestic sheep from different ecoregions. **BMC Genomics**, v. 17, <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3212-2>, 2016.
 15. BARBATO, M.; HAILER, F.; OROZCO-TERWENGEL, P.; KIJAS, J.; MEREU, P.; CABRAS, P.; MAZZA, R.; PIRASTRU, M.; BRUFORD, M.W. Genomic signatures of adaptive introgression from European mouflon into domestic sheep. **Scientific Reports**, v. 7, [doi: 10.1038/s41598-017-07382-7](https://doi.org/10.1038/s41598-017-07382-7), 2017.
 16. ROCHUS, C.M.; TORTEREAU, F.; PETIT, F.P.; RESTOUX, G.; ROMIEUX, C.M.; KLOPP, G.T.; SERVIN, B. Revealing the selection history of adaptive loci using genome-wide scans for selection: an example from domestic sheep. **BMC Genomics**, v. 19, [doi: 10.1186/s12864-018-4447-x](https://doi.org/10.1186/s12864-018-4447-x), 2018.

17. YURCHENKO, A.A.; DENISKOVA, T.E.; YUDIN, N.S.; DOTSEV, A.V.; KHAMIRUEV, T.N.; SELIONOVA, M.I.; EGOROV, S.V.; REYER, H.; WIMMERS, K.; BREM, G.; ZINOVIEVA, N.A.; LARKIN, D.M. High-density genotyping reveals signatures of selection related to acclimation and economically important traits in 15 local sheep breeds from Russia. **BMC Genomics**, v. 20, doi:10.1186/s12864-019-5537-0, 2019.
18. CIANI, E.; MASTRANGELO, S.; SILVA, A.; MARRONI, F.; FERENČAKOVIĆ, M.; AJMONE-MARSAN, P.; BAIRD, H.; BARBATO, M.; COLLI, L.; DELVENTO, C.; DOVENSKI, T.; GORJANC, G.; HALL, S.J.G.; HODA, A.; LI, M-H.; MARKOVIĆ, B.; MCEWAN, J.; MORADI, M.H.; RUIZ-LARRAÑAGA, O.; RUŽIĆ-MUSLIĆ, D.; ŠALAMON, D.; SIMČIĆ, M.; STEPANEK, O.; ECONOGENE CONSORTIUM; SHEEPHAPMAP CONSORTIUM; CURIK, I.; CUBRIC-CURIK, V.; LENSTRA, J.A. On the origin of European sheep as revealed by the diversity of the Balkan breeds and by optimizing population-genetic analysis tools. **Genetics Selection Evolution**, v. 52, <https://doi.org/10.1186/s12711-020-00545-7>, 2020.
19. SELLI, A.; VENTURA, R.V.; FONSECA, P.A.S.; BUZANSKAS, M.E.; ANDRIETTA, L.T.; BALIEIRO, J.C.C.; BRITO, L.F. Detection and visualization of heterozygosity-rich regions and runs of homozygosity in worldwide sheep populations. **Animals (Basel)**, v. 11, doi: 10.3390/ani11092696, 2021.
20. MORADI, M.H.; NEJATI-JAVAREMI, A.; MORADI-SHAHRBABA, M.; DODDS, K.G.; MCEWAN, J. Genomic scan of selective sweeps in thin and fat tail sheep breeds for identifying of candidate regions associated with fat deposition. **BMC Genomics**, v. 13, <https://doi.org/10.1186/1471-2156-13-10>, 2012.
21. FARELLO, M.I.; BOITARD, S.; NAYA, H.; SAN CRISTOBAL, M.; SERVIN, B. Detecting signatures of selection through haplotype differentiation among hierarchically structured populations. **Genetics**, v. 193, p. 929-941, 2013.
22. MOIOLI, B.; SCATÀ, M.C.; STERI, R.; NAPOLITANO, F.; CATILO, G. Signatures of selection identify loci associated with milk yield in sheep. **BMC Genomics**, v. 14, doi: 10.1186/1471-2156-14-76, 2013.
23. MCRAE, K.M.; MCEWAN, J.C.; DODDS, K.G.; GEMMELL, N. Signatures of selection in sheep bred for resistance or susceptibility to gastrointestinal nematodes. **BMC Genomics**, v. 15, doi:10.1186/1471-2164-15-637, 2014.
24. MOIOLI, B.; ANDREA, S.D.; DE GROSSI, D.; SEZZI, E.; DE SANCTIS, B.; CASTILLO, G.; STERI, R.; VALENTINI, A.; PILLA, F. Genomic scan for identifying candidate genes for paratuberculosis resistance in sheep. **Animal Production Science**, p. 56, p. 1046-1055, <https://doi.org/10.1071/AN14826>, 2015.
25. GOUVEIA, J.J.S.; PAIVA, S.R.; McMANUS, C.M.; CAETANO, A.R.; KIJAS, J.W.; FACÓ, O.; AZEVEDO, H.C.; ARAUJO, A.M.; SOUZA, C.J.H.; YAMAGISHI, M.E.B.; CARNEIRO, P.L.S.; LÔBO, R.N.B.; OLIVEIRA, S.M.P.; SILVA, M.V.G.B. Genome-wide search for signatures of selection in three major Brazilian locally adapted sheep breeds. **Livestock Science**, v. 197, p. 36-45, 2017.
26. ESTRADA-REYES, Z.M.; TSUKAHARA, Y.; AMADEU, R.R.; GOETSCH, A.L.; GIPSON, T.A.; SAHLU, T.; PUCHALA, R.; WANG, Z.; HART, S.P.; MATEESCU, R.G.. Signatures of selection for resistance to *Haemonchus contortus* in sheep and goats. **BMC Genomics**, v. 20, <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6150-y>, 2019.
27. ÁLVAREZ, I.; FERNÁNDEZ, I.; TRAORÉ, A.; PÉREZ-PARDAL, L.; MENÉNDEZ-ARIAS, N.A.; GOYACHE, F. Genomic scan of selective sweeps in Djallonké (West African Dwarf) sheep shed light on adaptation to harsh

- environments. **Scientific Reports**, v.10, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59839-x>, 2020.
28. PRICE, E.O. Behavioral aspects of animal domestication. **The Quarterly Review or Biology**, v. 59, p. 1-32, 1984.
 29. ALBERS, G.A.A.; GRAY, G.D.; PIPER, L.R.; BAKER, J.S.F.; LE JAMBRE, L.F.; BARGER, I.A. The genetics of resistance and resilience to *Haemonchus contortus* infection in young merino sheep. **International Journal for Parasitology**, v. 17, p.1355-1363, 1987.
 30. ANDERSSON, L. How selective sweeps in domestic animals provide new insight into biological mechanisms. **Journal of Internal Medicine**, v. 271, p. 1-14, doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02450.x, 2012.
 31. ELLENGREN, H. Genome sequencing and population genomics in non-model organisms. **Trends in Ecology & Evolution**, v. 29, p. 51-63, doi: 10.1016/j.tree.2013.09.008, 2014.
 32. BENAVIDES, M.V.; SONSTEGARD, T.S.; KEMP, S.; MUGAMBI, J.M.; GIBSON, J.P.; BAKER, R.L.; HANOTTE, O.; MARSHALL, K.; VAN TASSELL, C. Identification of novel loci associated with gastrointestinal parasite resistance in a Red Maasai x Dorper backcross population. **Plos One**, v. 10 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122797>, 2015.
 33. SPARKS, A.M.; WATT, K.; SINCLAIR, R.; PILKINGTON, J.G.; PEMBERTON, J.M.; MCNEILLY, T.N.; NUSSEY, D.H.; JOHNSTON, S.E. The genetic architecture of helminth-specific immune responses in a wild population of Soay sheep (*Ovis aries*). **PLoS Genetics**, v. 15, <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008461>, 2019.
 34. BERTON, M.P.; SILVA, R.M.O.; PERIPOLLI, E. STAFUZZA, N. B.; MARTIN, J.F.; ÁLVAREZ, M.S.; GAVIÑA, B.V.; TORO, M.A.; BANCHERO, G.; OLIVEIRA, P.S.; ELER, J.P.; BALDI, F.; FERRAZ, J.B. Genomic regions and pathways associated with gastrointestinal parasites resistance in Santa Inês breed adapted to tropical climate. **Journal of Animal Science and Technology**, v. 8, doi:10.1186/s40104-017-0190-4, 2017.
 35. TOSCANO, J.H.B.; LOPES, L.; GIRALDELO, L.; SILVA, M.; OKINO, C.; CHAGAS, A. Identification of appropriate reference genes for local immune-related studies in Morada Nova sheep infected with *Haemonchus contortus*. **Molecular Biology Reports**, v. 45, <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4281-x>, 2018.
 36. TOSCANO, J.H.B. OKINO, C.H.; DOS SANTOS, I.B.; GIRALDELO, L.A.; VON HAEHLING, M.B.; ESTEVES, S.N.; CHAGAS, A.C.S.. Innate immune responses associated with resistance against *Haemonchus contortus* in Morada Nova Sheep. **Journal of Immunology Research**, v. 2019, <https://doi.org/10.1155/2019/3562672>, 2019b.
 37. BENAVIDES, SONSTEGARD, T.S.; VAN TASSELL, C. Genomic regions associated with sheep resistance to gastrointestinal nematodes. **Trends in Parasitology**, v 32, p. 470-480, 2016.
 38. ALVARES, C.A.; STAPE, J.L.; SENTELHAS, P.C.; DE MORAES GONÇALVES, J.L.; SPAROVEK, G. Köppen's climate classification map for Brazil. **Meteorologische Zeitschrift**, v 22, p. 711 – 728, 2013.
 39. GORDON, H.M.; WHITLOCK, H.V. A new technique for counting nematode eggs in sheep feces. **Journal Council Scientific Industrial Research**, v. 12, p. 50-52, 1939.

40. ROBERTS, F.H.S.; O'SULLIVAN, P.J. Methods for egg counts and larval cultures for strongyles infecting the gastro-intestinal tract of cattle. **Australian Journal Agriculture Research**, v. 1, p. 99-102, 1950.
41. VAN WYK, J.A.; MAYHEW, E.; Morphological identification of parasitic nematode infective larvae of small ruminants and cattle: A practical lab guide. **Journal of Veterinary Research**, v. 80, p. 1-14, 2013.
42. SCHALM, O.W.; JAIN, N.C; CARROL, E.J. **Veterinary Haematology**. 3rd Edn. Lea and Febiger, 1975. 199 p.
43. VAN WYK; J.A.; BATH, G.F. The FAMACHA© system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for treatment. **Journal of Veterinary Research**, v. 33, p. 509-529, 2002.
44. SCHALM, O.W. Morfological classification of anemias. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 28., p. 6-8, doi: 10.1111/j.1939-165x.1978.tb00774.x, 1978.
45. BENESTY, J.; CHEN, J.; HUANG, Y.; COHEN, I. Pearson correlation coefficient. In: **Noise reduction in speech processing**, Springer, p. 37–40, 2009.
46. WILSON, A.J.; RÉALE, D.; CLEMENTS, M.N.; MORRISSEY, M.M; POSTMA, E.; WALLING, C.A.; KRUIK, L.E.B.; NUSSEY. D.H. An ecologist's guide to the animal model. **Journal of Animal Ecology**, v. 79, p. 13-26, 2010.
47. FREITAS, L.A.; SAVEGNAGO, R.P.; MENEGATTO, L.S.; BEM, R.D.D.; STAFUZZA, N.B.; PAZ, A.C.A.R.; PIRES, B.V.; COSTA, R.L.D.D.; PAZ, C.C.P. Cluster analysis to explore additive-genetic patterns for the identification of sheep resistant, resilient and susceptible to gastrointestinal nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 301, doi: 10.1016/j.vetpar.2021.109640, 2022.
48. MISZTAL, I. **Complex models, more data: simpler programming?** University of Georgia Press, 1999. 10 p.
49. MISZTAL, I. Reliable computing in estimation of variance components. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 125, p. 363-370, doi: 10.1111/j.1439-0388.2008.00774.x, 2008.
50. WARD, J.H. Hierarchical grouping to optimize an objective function. **Journal of the American Statistical Association**, v. 58, p. 236-244, 1963.
51. HARTIGAN, J.A.; WONG, M.A. A K-means clustering algorithm. **Journal of the Royal Statistical Society: Series C**, v. 28, p. 100-108, 1979.
52. AGUILAR, I.; MISZTAL; I.; JOHNSON; D.L.; LEGARRA, A; TSURUTA, S; LAWLOR, T.J. Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of Dairy Science**, volume 93, issue 2, p.743-752, 2010.
53. MEYERMANS, R.; GORSSSEN, W.; BUYS, N.; JANSSENS, S. How to study runs of homozygosity using PLINK? A guide for analyzing medium density SNP data in livestock and pet species. **BMC Genomics**, v. 21, doi: 10.1186/s12864-020-6463-x, 2020.
54. AL-MAMUN H.A.; CLARK, S.A.; KWAN, P.; GONDRO, C. Genome-wide linkage disequilibrium and genetic diversity in five populations of Australian domestic sheep. **Genetics Selection Evolution**, v. 47, doi:10.1186/s12711-015-0169-6, 2015.
55. MUCHADEYI, F.C.; MALESA, M.T.; SOMA, P.; DZOMBA, E.F. Runs of homozygosity in Swakara pelt producing sheep: implications on sub-vital performance. **Proceedings of Association in Advertisement of Animal Breeding and Genetics**, v. 21, p. 310-13, 2015.
56. MASTRANGELO, S.; CIANI, E.; SARDINA, M.T.; SOTTILE, G.; PILLA, F.; PORTOLANO, B. Runs of homozygosity reveal genome-wide autozygosity in

- Italian sheep breeds. **Animal Genetics**, v. 49, p. 71–81, doi: 10.1111/age.12634, 2018.
57. MICHAILIDOU, S.; TSANGARIS, G.; FTHENAKIS, G.C.; TZORA, A.; SKOUFOS, I.; KARKABOUNAS, S.C.; BANOS, G.; ARGIRIOU, A.; ARSENOS, G. Genomic diversity and population structure of three autochthonous Greek sheep breeds assessed with genome-wide DNA arrays. **Molecular Genetics and Genomics**, v. 293, p. 753–768, doi: 10.1007/s00438-018-1421-x, 2018.
 58. FRICHOT, E.; FRANCOIS, O. LEA: an R package for landscape and ecological association studies. **Methods in Ecology and Evolution**, v. 6, p. 925-929, 2015.
 59. MA, Y.; DING, X.; QANBARI, S.; WEIGEND, S.; ZHANG, Q.; SIMIANER, H. Properties of different selection signature statistics and a new strategy for combining them. **Heredity**, v. 115, 426-436, 2015.
 60. VERITY, R.; COLLINS, C.; CARD, D.C.; SCHAAL, S.M.; WANG, L.; LOTTERHOS, K.E. MINOTAUR: A platform for the analysis and visualization of multivariate results from genome scans with R Shiny. **Molecular Ecology Resources**, v.17, p. 33–43, 2017.
 61. BOITARD, S.; BOUSSAHA, M; CAPITAN, A; ROCHA, D; SERVIN, B. Uncovering adaptation from sequence data: lessons from genome resequencing of four cattle breeds. **Genetics**, v. 203, p.433-50, 2016.
 62. RUBIN, C.J.; ZODY, M.C.; ERIKSSON, J. Whole-genome resequencing reveals loci under selection during chicken domestication. **Nature**, v. 464, p. 587-591, 2010.
 63. VOIGHT, B.F.; KUDARAVALLI, S.; WEN, X.; PRITCHARD, J.L. A map of recent positive selection in the human genome. **PLoS Biology**, v. 4, p. 0446-0458 (e72), 2006.
 64. URBINATI, I.; STAFUZZA, N.B.; OLIVEIRA, M.T.; CHUD, T.C.S.; HIGA, R.H.; REGITANO, L.C.A.; ALENCAR, M.M.; BUZANSKAS, M.E.; MUNARI, D.P. Selection signatures in Canchim beef cattle. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 2016, p. 7-29, 2016.
 65. SABETI, P.C.; REICH, D.E.; HIGGINS, J.M.; LEVINE, H.Z.P.; RICHTER, D.J.; SCHAFFNER, S.F.; GABRIEL, S.B.; PLATKO, J.V.; PATTERSON, N.J.; MCDONALD, G.J.; ACKERMAN, H.C.; CAMPBELL, S.J.; ALTSHULER, D.; COOPER, R.; KWIATKOWSKI, D.; WARD, R.; LANDER, E. S. Detecting recent positive selection in the human genome from haplotype structure. **Nature**, v. 419, p. 832-837, 2002.
 66. WRIGHT, S. The genetical structure of populations. **Annals of Eugenics**, v. 15, p. 323–354, 1949.
 67. WEIR, B. S. **Genetic data analysis II: methods for discrete population genetic data**. Sinauer Associates, 1996. 445 p.
 68. SABETI, P.C.; VARILLY, P.; FRY, B.; LOHMUELLER, J.; HOSTETTER, E.; COTSAPAS, C.. Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. **Nature**, v. 449, p. 913-918, 2007.
 69. BERTON, M.P.; SILVA, R.P.; CARVALHO, F.; CHIAIA, H.L.J.; OLIVEIRA, P.S.; ELER, J.P.; BANCHERO, G.; FERRAZ, J.B.S.; BALD, F. Genetic parameter estimates for gastrointestinal nematode parasite resistance and maternal efficiency indicator traits in Santa Inês breed. **Journal of Animal Breeding and Genetics** v. 136, doi:10.1111/jbg.12424, 2019.

70. BISSET, S.A.; MORRIS, C.A.; MCEWAN, J.C.; VLASSOFF, A. Breeding sheep in New Zealand that are less reliant on anthelmintics to maintain health and productivity. **New Zealand Veterinary Parasitology**, v. 49, p. 236-246, 2001.
71. AGUIRRE, E.L.; MATTOS, E.C.; ELER, J.P.; BARRETO NETO, A.D.; FERRAZ, J.B. Estimation of genetic parameters and genetic changes for growth characteristics of Santa Ines sheep. **Genetics and Molecular Research**, v. 15, gmr.15038910, 2016.
72. REYNECKE, D.P.; VAN WYK, J.A.; GUMMOW, B.; DORNY, P.; BOOMKER, J. Application of ROC curve analysis to FAMACHA© evaluation of haemonchosis on two sheep farms in South Africa. **Veterinary Parasitology**, v. 177, p. 224-230, 2011.
73. ALVARENGA, A.B.; ROVADOSCKI, G.A.; PETRINI, J.; COUTINHO, L.L.; MOROTA, G.; SPANGLER, M.L.; PINTO, L.F.B.; CARVALHO, G.G.P.; MOURÃO, G.B. Linkage disequilibrium in Brazilian Santa Inês breed, *Ovis aries*. **Scientific Reports** v. 8, doi:10.1038/s41598-018-27259-7, 2018.
74. MCQUILLAN, R.; LEUTENEGGER, A.-L.; ABDEL-RAHMAN, R.; FRANKLIN, C.S.; PERICIC, M.; BARAC-LAUC, L.; SMOLEJ-NARANCIC, N.; JANICIJEVIC, B.; POLASEK, O.; TENESA, A.; MACLEOD, A.K.; FARRINGTON, S.M.; RUDAN, P.; HAYWARD, C.; VITART, V.; RUDAN, I.; WILD, S.H.; DUNLOP, M.G.; WRIGHT, A.F.; CAMPBELL, H.; WILSON, J.F. Runs of homozygosity in European populations. **The American Journal of Human Genetics**, v. 83, p. 359–372, 2008.
75. MATHISON, R.D.; CHRISTIE, E.; DAVISON, J.S. The tripeptide feG inhibits leukocyte adhesion. **Journal of Inflammation**, v. 5, <https://doi.org/10.1186/1476-9255-5-6>, 2008.
76. ONZIMA, R.B.; UPADHYAY, M.R.; DOEKES, H.P.; BRITO, L.F.; BOSSE, M.; KANIS, E.; GROENEN, M.A.M.; CROOIJMANS, R.P.M.A. Genome-wide characterization of selection signatures and runs of homozygosity in Ugandan goat breeds. **Frontiers in Genetics**, v. 9, <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00318>, 2018.
77. AMORIM, S.T.; KLUSKA, S.; BERTON, M.P.; DE LEMOS, M.V.A.; PERIPOLLI, E.; STAFUZZA, N. B.; MARTIN, J.F.; ÁLVAREZ, M.S.; GAVIÑA, B.V.; TORO, M.A.; BANCHERO, G.; OLIVEIRA, P.S.; GRIGOLETTO, L.; ELER, J.P.; BALDI, F. FERRAZ, J.B.S. Genomic study for maternal related traits in Santa Inês sheep breed. **Livestock Science**, v. 217, p. 76–84. doi:10.1016/j.livsci.2018.09.011, 2018.
78. MAIORANO, A.M.; LOURENÇO, D.L.; TSURUTA, S.; OPSINA, A.M.T.; STAFUZZA, N.B.; MASUDA, Y.; VERCESI FILHO, A.E.; CYRILLO, J.N.S.C.; CURI, R.A.; SILVA, J.A.V. Assessing genetic architecture and signatures of selection of dual purpose Gir cattle populations using genomic information. **PLOS One**, e0200694 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200694>, 2018.
79. HUANG, P.; CAI, Y.; ZHAO, B.; CUI, L. Roles of NUCKS1 in diseases: susceptibility, potential biomarker, and regulatory mechanisms. **BioMed Research International**, eCollection 2018, <https://doi.org/10.1155/2018/7969068>, 2018.
80. FERRER-ADMETLLA, A.; LIANG, M.; KORNELIUSSEN, T.; NIELSEN, R. On detecting incomplete soft or hard selective sweeps using haplotype structure. **Molecular Biology and Evolution**, v. 31, p. 1275-1291, doi: 10.1093/molbev/msu077, 2014.
81. MA, H.; ZHANG, S.; ZHANG, K.; ZHAN, H.; PENG, X.; XIE, S.; LI, X. ZHAO, S.; MA, Y. Identifying selection signatures for backfat thickness in Yorkshire pigs

- highlights new regions affecting fat metabolism. **Genes**, v. 10, doi:10.3390/genes10040254, 2019.
82. KUBAGAWA, H.; HONJO, K.; OHKURA, N.; SAKAGUCHI, SHIMON.; RADBRUCH, ANDREAS.; MELCHERS, FRITZ.; JANI, P.K. Functional roles of the IgM Fc receptor in the immune system. **Frontiers in Immunology**, v. 10, doi:10.3389/fimmu.2019.00945, 2019.
 83. SHARMA, S.; TENOEVER, B.R.; GRANDVAUX, N.; ZHOU, G.P.; LIN, R.; HISCOTT, J. Triggering the interferon antiviral response through an IKK-related pathway. **Science**, v. 300, p. 1148–1151, 2003.
 84. WEI, H.; WANG, J-Y. Role of Polymeric Immunoglobulin Receptor in IgA and IgM Transcytosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, <https://doi.org/10.3390/ijms22052284>, 2021.
 85. VERMA, R.; SU, S.; MCCRANN, D.J.; GREEN, J.M.; LEU, K.; YOUNG, P.R.; SCHATZ, P.J.; SILVA, J.C.; STOKES, M.P.; WOJCHOWSKI, D.M. RHEX, a novel regulator of human erythroid progenitor cell expansion and erythroblast development **Journal of Experimental Medicine**, v. 211, p. 1715-1722, doi: 10.1084/jem.20130624, 2014.
 86. MANZARI, Z.; MEHRABANI-YEGANEH, H.; NEJATI-JAVAREMI, A.; MORADI,M.H.; GHOLIZADEH, M. Detecting selection signatures in three Iranian sheep breeds. **Animal Genetics**, v. 50, p. 298-302, 2019.
 87. LIU, J.J.; LIANG, A.X.; CAMPANILE, G.; PLASTOW, G.; ZHANG, C.; WANG, Z.; SALZANO, A.; GASPARRINI, B.; CASSANDRO, M.; YANG, L.G. Genome-wide association studies to identify quantitative trait loci affecting milk production traits in water buffalo. **Journal of Dairy Science**, v. 101, p. 433–444, 2018.
 88. PERIPOLLI, E.; STAFUZZA, N.B.; MUNARI, D.P.; LIMA, A.L.F.; IRGANG, R.; MACHADO, M.A.; PANETTO, J.C.C.; VENTURA, R.V.; BALDI, F.; SILVA, M.V.G.B.. Assessment of runs of homozygosity islands and estimates of genomic inbreeding in Gyr (*Bos indicus*) dairy cattle. **BMC Genomics**, v.19, <https://doi.org/10.1186/s12864-017-4365-3>, 2018.
 89. ZHU, S.; SRIDHAR, A.; TENG, J.; HOWARD, R.J.; LINDAHL, E.; HIBBS, R.E. Structural and dynamic mechanisms of GABAA receptor modulators with opposing activities. **Nature Communications**, v. 13, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32212-4>, 2022.
 90. SIEGHART, W. Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, v. 19, p. 24-29, 1994.
 91. DUBYAK, G.R. Ion homeostasis, channels, and transporters: an update on cellular mechanisms. **Advances in Physiology Education**, v. 28, p. 143–154, doi:10.1152/advan.00046.2004, 2004.
 92. HECQUET, C.M.; AHMMED, G.U.; VOGEL, S.M.; MALIK, A.B. Role of TRPM2 channel in mediating H2O2-induced Ca²⁺ entry and endothelial hyperpermeability. **Circulation Research**, v. 102, p. 347–355, 2008.
 93. BENNETT, V. The spectrin-actin junction of erythrocyte membrane skeletons, **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Biomembranes**, v. 988, p. 107-121, [https://doi.org/10.1016/0304-4157\(89\)90006-3](https://doi.org/10.1016/0304-4157(89)90006-3), 1989.
 94. KNIGHT, J.S.; BAIRD, D.B.; HEIN, W.R.; PERNTHANER, A. The gastrointestinal nematode *Trichostrongylus colubriformis* down-regulates immune gene expression in migratory cells in afferent lymph. **BMC Immunology**, v. 11, <https://doi.org/10.1186/1471-2172-11-51> 2010, 2010.

95. KAISER, H.W.; O'KEEFE, E.; BENNETT, V. Adducin: Ca⁺⁺-dependent association with sites of cell-cell contact. **Journal of Cell Biology**, v 109, p. 557-569, doi: 10.1083/jcb.109.2.557, 1989.
96. HAO, Q.; HANSEN J.B.; PETERSEN, R.K.; HALLENBORG, P.; JORGENSEN, C.; CINTI, S.; LARSEN, P.J.; STEFFENSEN K.R.; WANG, H.B.; COLLINS, S. ADD1/SREBP1c activates the PGC1-alpha promoter in brown adipocytes. **Biochimica et Biophysica Acta – Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1801, p. 421–429, 2010.
97. GARCIA-BARCELO, M.M.; YEUNG, M.Y.; MIAO, X.P.; TANG, C.S.; CHENG, G.; SO, M.T.; NGAN, E.S.; LUI, V.C.; CHEN, Y.; LIU, X.L.; HUI, K.J.; LI, L.; GUO, W.H.; SUN, X.B.; TOU, J.F.; CHAN, K.W.; WU, X.Z.; SONG, Y.Q.; CHAN, D.; CHEUNG, K.; CHUNG, P.H.; WONG, K.K.; SHAM, P.C.; CHERNY, S.S.; TAM, P.K. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for biliary atresia on 10q24.2. **Human Molecular Genetics**, v. 19, p.2917-2925, 2010.
98. LAZARIDIS, K.N.; LARUSSO, N.F. The cholangiopathies. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 90, p.791-800, <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.017>, 2015.
99. HIERRO, A.; SUN, J.; RUSNAK, A.; KIM, J.; PRAG, G.; EMR, S.D.; HURLEY, J.H. Structure of the ESCRT-II endosomal trafficking complex. **Nature**, v. 431, p. 221–225, <https://doi.org/10.1038/nature02914>, 2004.
100. NETEA, M.G.; KULLBERG, B.J.; VAN DER MEER, J.W.M. Circulating cytokines as mediators of fever. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, p. S178–S184, <https://doi.org/10.1086/317513>, 2000.
101. BELL, G.M.; SEAMAN, W.E; NIEMI, E.C.; IMBODEN, J.B. The OX-44 molecule couples to signaling pathways and is associated with CD2 on rat T lymphocytes and a natural killer cell line. **Journal of Experimental Medicine**, v. 175, p. 527-536, 1992.
102. WALKER, C.; CHECKEL, J.; CAMMISULI, S.; LEIBSON, P.J.; GLEICH, G.J. IL-5 production by NK cells contributes to eosinophil infiltration in a mouse model of allergic inflammation. **Journal of Immunology**, v. 161, p. 1962-1969, 1998.
103. MEEUSEN, E.N.T.; BALIC, A. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? **Parasitol Today**, v. 16, p. 95-101, 2000.
104. SCHAFER, A. S.; LEAL, M. L. R.; MOLENTO, M. B.; AIRES, A. R.; DUARTE, M. M. M. F.; CARVALHO, F. B.; TONIN, A. A.; SCHMIDT, L.; FLORES, E. M. M.; FRANÇA, R. T.; GRANDO, T. H.; MINHO, A. P.; KRAUSE, A.; ANTONIAZZI, A. Q.; LOPES, S. T. A. Immune response of lambs experimentally infected with *Haemonchus contortus* and parenterally treated with a combination of zinc and copper. **Small Ruminants Research**, v. 123, p. 183-188, 2015.
105. BROZOVIC, S.; NAGAISHI, T.; YOSHIDA, M.; BETZ, S.; SALAS, A.; CHEN, D.; KASER, A.; GLICKMAN, J.; KUO, T.; LITTLE, A.; MORRISON, J.; CORAZZA, N.; KIM, J.Y.; COLGAN, S.P.; YOUNG, S.G.; EXLEY, M.; BLUMBERG, R.S. CD1d function is regulated by microsomal triglyceride transfer protein. **Nature Medicine**, v. 10, p. 535–539. <https://doi.org/10.1038/nm1043>, 2004.
106. ARAUJO, R.N.; PADILHA, T.; ZARLENGA, D.; SONSTEGARD, T.; CONNOR, E.E.; VAN TASSEL, C.; LIMA, W.S.; NASCIMENTO, E.; GASBARRE, L.C. Use of a candidate gene array to delineate gene expression patterns in cattle selected for resistance or susceptibility to intestinal nematodes.

- Veterinary Parasitology**, v. 162, p.106–15,
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.12.017>, 2012.
107. BAPTISTE, M.; LAMY, F.; GANNON, J.; HUNT, T.; DUMONT, J.E.; ROGER, P.P. Expression and subcellular localization of CDK2 and cdc2 kinases and their common partner cyclin A in thyroid epithelial cells: Comparison of cyclic AMP-dependent and -independent cell cycles. **Journal of Cellular Physiology**, v. 166, p. 256-273, 1996.
 108. MERAMAT, A.; RAJAB, N.F.; SHAHAR, S.; SHARIF, R. Cognitive impairment, genomic instability and trace elements. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 19, p. 48-57, 2015.
 109. SHARIF, R. The effect of zinc sulphate and zinc carnosine on genome stability and cytotoxicity in the WIL2-NS human lymphoblastoid cell line. **Mutation Research**, v. 720, p. 22-33, 2011.
 110. COLASANTI, M.; GRADONI, L.; MATTU, M.; PERSICHINI, T.; SALVATI, L.; VENTURINI, G.; ASCENZI, P. Molecular bases for the anti-parasitic effect of NO. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 9, p. 131–134, 2002.
 111. RAJAN, T.V.; PORTE, P.; YATES, J.A.; KEEFER, L.; SHULTZ, L.D. Role of nitric oxide in host defense against an extracellular, metazoan parasite, *Brugia malayi*. **Infection and Immunity**, v. 64, p. 3351–3353, 1996.
 112. INGHAM, A.; REVERTER, A.; WINDON, R.; HUNT, P.; MENZIES, M. Gastrointestinal nematode challenge induces some conserved gene expression changes in the gut mucosa of genetically resistant sheep. **International Journal for Parasitology**, v. 38, p. 431–442, 2008.
 113. DARSIGNY, M.; BABEU, J.P.; DUPUIS, A.A.; FURTH, E.E.; SEIDMAN, E.G.; LÉVY, E.; VERDU, E.F.; GENDRON, F-P.; BOUDREAU, F.. Loss of hepatocyte-nuclear-factor-4alpha affects colonic ion transport and causes chronic inflammation resembling inflammatory bowel disease in mice. **PloS One**, v. 4, e7609, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007609>, 2009.
 114. WANG, P.; WU, Y.; LI, Y.; ZHENG, J.; TANG, J. A novel RING finger E3 ligase *RNF186* regulate ER stress-mediated apoptosis through interaction with BNip1. **Cellular Signalling**, v. 25, p. 2320–2333, 2013.
 115. FUJIMOTO, K.; KINOSHITA, M.; TANAKA, H.; OKUZAKI, D.; SHIMADA, Y.; KAYAMA, H.; OKUMURA, R.; FURUTA, Y.; NARAZAKI, M.; TAMURA, A.; HATAKEYAMA, S.; IKAWA, M.; TSUCHIYA, K.; WATANABE, M.; KUMANOGOH, A.; TSUKITA, S.; TAKEDA, K. Regulation of intestinal homeostasis by the ulcerative colitis-associated gene *RNF186*. **Mucosal Immunology**, v. 10, p. 446–459, 2017.
 116. MA, X.; LIANG, S.; LIANG, A.; RUSHDI, H.E.; DENG, T. Evolutionary Analysis of OAT Gene Family in River and Swamp Buffalo: Potential Role of *SLCO3A1* Gene in Milk Performance. **Genes (Basel)**, v. 12, doi: 10.3390/genes12091394, 2021.
 117. GORKHALI, N.A.; DONG, K.Z.; YANG, M.; SONG, S.; KADER, A.; SHRESTHA, B.S.; HE, X.H.; ZHAO, Q.J.; PU, Y.B.; LI, X.C.; KIJAS, J.; GUAN, W.; HAN, J.; JIANG, L.; MA, Y.. Genomic analysis identified a potential novel molecular mechanism for high-altitude adaptation in sheep at the Himalayas. **Scientific Reports**, v. 6, doi: 10.1038/srep29963, 2016.
 118. KLEIN, C.J.; DUAN, X.H.; SHY, M.E. Inherited neuropathies: clinical overview and update. **Muscle & Nerve**, v. 48, p. 604–622, 2013.

119. JIANG B-H.; SEMENZA, G.L.; BAUER, C.; MARTI, H.H. Hypoxia-inducible factor 1 levels vary exponentially over a physiologically relevant range of O₂ tension. **American Physiological Society Journal**, v. 271, doi: 10.1152/ajpcell.1996.271.4.C1172, 1996.
120. MORANGE, M. HSFs in development. In: **Molecular chaperones in health and disease. Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 172, Springer; https://doi.org/10.1007/3-540-29717-0_7, P. 153-169, 2006.
121. BRINKMANN, V. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. **Science**, v. 303, p. 1532–1535, 2004.
122. PISANU, S.; CUBEDDU, T.; PAGNOZZI, D.; ROCCA, S.; CACCIOTTO, C.; ALBERTI, A.; MAROGNA, G.; UZZAU, S.; ADDIS, M.F.. Neutrophil extracellular traps in sheep mastitis. **Veterinary Research**, v. 46, doi: 10.1186/s13567-015-0196-x, 2015.
123. FAVREAU, A.; BAUMONT, R.; FERREIRA, G.; DUMONT, B.; GINANE, C. Do sheep use umami and bitter tastes as cues of post-ingestive consequences when selecting their diet? **Applied Animal Behaviour Science**, v. 125, p. 115–123, 2010.
124. HERNÁNDEZ-ORDUÑO, G.; TORRES-ACOSTA, J.F.; SANDOVAL-CASTRO, C.A.; CAPETILLO-LEAL, C.M.; AGUILAR-CABALLERO, A.J.; ALONSO-DÍAZ, M.A. A tannin-blocking agent does not modify the preference of sheep towards tannin-containing plants. **Physiology & Behavior**, v. 145, p. 106–111, 2015.
125. LEE, R.J.; COHEN, N.A. Taste receptors in innate immunity. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 72, p. 217–236, 2014.
126. LEE, C.Y.; MUNYARD, K.A.; GREGG, K.; WETHERALL, J.D.; STEAR, M.J.; GROTH, D.M. The influence of MHC and immunoglobulins A and E on host resistance to gastrointestinal nematodes in sheep. **Journal of Parasitology Research**, v. 2011, <https://doi.org/10.1155/2011/101848>, 2011.
127. OKINO, C.H.; NICIURA, S.C.M.; TOSCANO, J.H.B.; ESTEVES, S.N.; SANTOS, I.B.; VON HAEHLING, M.B.; FIGUEIREDO, A.; OLIVEIRA, A.C.S.; CHAGAS, A.C.S. Ovine β -globin gene: A new qPCR for rapid haplotype identification and association with susceptibility to *Haemonchus contortus* infection, **Veterinary Parasitology**, v. 294, <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109434>, 2021.
128. HAN, C.; LI, Y.; WANG, Y.; CUI, D.; LUO, T.; ZHANG, Y.; MA, Y.; WEI, W. Development of inflammatory immune response-related drugs based on G Protein-Coupled Receptor Kinase 2. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 51, p. 729-745, doi: 10.1159/000495329, 2018.
129. YANG, Y.; LU, J.Y.; WU, X.; SUMMER, S.; WHORISKEY, J.; SARIS, C.; REAGAN, J.D. G-protein-coupled receptor 35 is a target of the asthma drugs cromolyn disodium and nedocromil sodium. **Pharmacology**, v. 86, p. 1–5, 2010.
130. ROBERTSON, J.; LI, W.; SILVERSTEIN, R.L.S.; TOPOL, E.J.T.; SMITH, J.D. Deficiency of LRP8 in mice is associated with altered platelet function and prolonged time for in vivo thrombosis. **Thrombosis Research**, v. 123, p. 644–652, 2009.
131. YANG, W.; GU, Z.; ZHANG, H.; HU, H. To TRIM the immunity: from innate to adaptive immunity. **Frontiers in Immunology**, v. 7, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02157>, 2020.

132. LEE, Y.; SONG, B.; PARK, C.; KWON, K.S. TRIM11 negatively regulates IFN β production and antiviral activity by targeting TBK1. **PloS One**, v. 8, e63255, doi: 10.1371/journal.pone.0063255, 2013.
133. WYNNE, C.; LAZZARI, E.; SMITH, S.; MCCARTHY, E.M.; NI GABHANN, J.; KALLAL, L.E. TRIM68 negatively regulates IFN- β production by degrading TRK fused gene, a novel driver of IFN- β downstream of anti-viral detection systems. **PloS One**, v. 9, e101503, doi: 10.1371/journal.pone.0101503, 2014.
134. JIANG, X.; CHEN, Z.J. The role of ubiquitylation in immune defence and pathogen evasion. **Nature Reviews Immunology**, v. 12, p. 35–48, 2012.
135. KETKAR, H.; HARRISON, A.G.; GRAZIANO, V.R.; GENG, T.; YANG, L.; VELLA, A.T.; WANG, P. UBX Domain Protein 6 positively regulates JAK-STAT1/2 signaling. **The Journal of Immunology**, v. 206, p. 2682–2691, doi: 10.4049/jimmunol.1901337, 2021.
136. JIN, Z.; MENDU, S.K.; BIRNIR, B. GABA is an effective immunomodulatory molecule. **Amino Acids**. V. 45, p. 87–94, doi: 10.1007/s00726-011-1193-7, 2011.
137. SHI, G.; SCHWARTZ, O.; COMPTON, A.A. More than meets the I: the diverse antiviral and cellular functions of interferon-induced transmembrane proteins. **Retrovirology**, v. 14, <https://doi.org/10.1186/s12977-017-0377-y>, 2017.
138. EDWARDS, D.R.; HANDSLEY, M.M.; PENNINGTON, C.J. The ADAM metalloproteinases. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 29, p. 258–289 2008.
139. FU, M.; CHEN, H.; CAI, Z.; YANG, Y.; FENG, Z.; ZENG, M.; CHEN, L.; QIN, Y.; CAI, B.; ZHU, P.; ZHOU, C.; YU, S.; GUO, J.; LIU, J.; CAO, S.; PEI, D. Forkhead box family transcription factors as versatile regulators for cellular reprogramming to pluripotency. **Cell Regeneration**, v. 10, <https://doi.org/10.1186/s13619-021-00078-4>, 2021.
140. AMAN, M.J.; TAYEBI, N.; OBIRI, N.I.; PURI, R.K.; MODI, W.S.; LEONARD, W.J. cDNA cloning and characterization of the human interleukin 13 receptor α chain. **Journal of Biological Chemistry**, v. 271, p. 29265–29270, 1996.
141. WANG, Y.H.A.; REVERTER, A.A.; KEMP, D.A.; MCWILLIAM, S.M.; INGHAM, A.; DAVIS C.A.; MOORE, R.J. Gene expression profiling of Hereford shorthorn cattle following challenge with *Boophilus microplus* tick larvae. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, v. 47, p. 1397–1407, doi:10.1071/EA07012, 2007.
142. GUO, Z.; GONZÁLEZ, J.F.; HERNANDEZ, J.N.; MCNEILLY, T.N.; CORRIPIO-MIYAR, Y.; FREW, D.; MORRISON, T.; YU, P.; LI, R.W. Possible mechanisms of host resistance to *Haemonchus contortus* infection in sheep breeds native to the Canary Islands. **Scientific Reports**, v. 6, p. 1–14, <https://doi.org/10.1038/srep26200>, 2016.
143. ZHU, Y.; YAO, S.; AUGUSTINE, M.M.; XU, H.; WANG, J.; SUN, J.; BROADWATER, M.; RUFF, W.; LUO, L.; ZHU, G.; TAMADA, K.; CHEN L. Neuron-specific SALM5 limits inflammation in the CNS via its interaction with HVEM. **Science Advances**, v. 2, e1500637, 2016.
144. SHARMA, D.; FARRAR, J.D. Adrenergic regulation of immune cell function and inflammation. **Semin Immunopathol**, v. 42, p. 709–717, <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00829-6>, 2020.
145. AHMED, M.S.; KANG, M.H.; LEE, E.; PARK, Y.; JEONG, Y.; BAE, Y.S. SH2 domain-containing adaptor protein B expressed in dendritic cells is involved in T-cell homeostasis by regulating dendritic cell-mediated Th2 immunity. **Clinical and Experimental Vaccine Research**, v. 6, p. 50–60, 2017.

146. SLOVES, P.-J.; DELHAYE, S.; MOUVEAUX, T.; WERKMEISTER, E.; SLOMIANNY, C.; HOVASSE, A.; ALAYI, T.D.; CALLEBAUT, I.; GAJI, R.Y.; SCHAEFFER-REISS, C.; VAN DORSSELEAR, A.; CARRUTHERS, V.B.; TOMAVO, S. Toxoplasma Sortilin-like Receptor regulates protein transport and is essential for apical secretory organelle biogenesis and host infection. **Cell Host & Microbe**, v. 11, p. 515-527, <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.03.006>, 2012.
147. HALLIEZ, M.C.M.; BURET, A.G. Gastrointestinal parasites and the neural control of gut functions. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 9, doi:10.3389/fncel.2015.00452, 2015.
148. HUNTLEY, J.F.; PATTERSON, M.; MACKELLAR, A.; JACKSON, F.; STEVENSON, L.M.; COOP, R.L. A comparison of the mast cell and eosinophil responses of sheep and goats to gastrointestinal nematode infections. **Research in Veterinary Science**, v. 58, p. 5-10, [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(95\)90080-2](https://doi.org/10.1016/0034-5288(95)90080-2), 1995.
149. GONZÁLEZ-GARDUÑO, R.; ARECE-GARCÍA, J.; TORRES-HERNÁNDEZ, G. Physiological, immunological and genetic factors in the resistance and susceptibility to gastrointestinal nematodes of sheep in the peripartum period: a review. **Helminthologia**, v. 58, p. 134-151, doi: 10.2478/helm-2021-0020, 2021.
150. BOMAN, I.A.; KLEMETSDAL, G.; NAFSTAD, O.; BLICHFELDT, T.; VAGE, D.I. Selection based on progeny testing induces rapid changes in myostatin allele frequencies – a case study in sheep. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v.128, p.52-55, 2011. doi:10.1111/j.1439-0388.2010.00879.x, 2011.
151. TOSI, M.F. Innate immune responses to infection. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 116, p. 241-249, 2005.
152. GUTMAN, A.B. The plasma proteins in disease. **Advances in Protein Chemistry**, v. 4, p. 155-250, 1948.
153. KINET, J.P. The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. **Annual Review of Immunology**, v. 17, p. 931-72, doi: 10.1146/annurev.immunol.17.1.931, 1999.
154. TATEMOTO, K.; NOZAKI, Y.; TSUDA, R.; KONNO, S.; TOMURA, K.; FURUNO, M.; OGASAWARA, H.; EDAMURA, K.; TAKAGI, H.; IWAMURA, H.; NOGUCHI, M.; NAITO, T. Immunoglobulin E-independent activation of mast cell is mediated by Mrg receptors. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 349, doi: 10.1016/j.bbrc.2006.08.177, 2006.
155. STONE, K.D.; PRUSSIN, C.; METCALFE, D.D. IgE, mast cells, Basophils, and eosinophils. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, p. S73–S80, doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017, 2010.
156. MONCADA, D.M.; KAMMANADIMINTI, S.J.; CHADEE, K. Mucin and Toll-like receptors in host defense against intestinal parasites. **Trends in Parasitology**, v. 19, p. 305–311, 2003.
157. BALIC, A.; BOWLES, V.M.; MEEUSEN, E.N. Cellular profiles in the abomasal mucosa and lymph node during primary infection with *Haemonchus contortus* in sheep. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. v. 75, p. 109–120, 2000.
158. GILL, H.S.; ALTMANN, K.; CROSS, M.L.; HUSBAND, A.J. Induction of T helper 1- and T helper 2-type immune responses during *Haemonchus contortus* infection in sheep. **Immunology**, v. 99, p. 458–463, 2000.
159. PAOLINI, R.; BERNARDINI, G.; MOLFETTA, R.; SANTONI, A. NK cells and interferons. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 26, p. 113-120, 2015.

160. NAIR, M.G.; GALLAGHER I.J.; TAYLOR, M.D.; LOKE, P.; COULSON, P.S.; WILSON, R.A.; MAIZELS, R.M.; ALLEN, J.E. Chitinase and Fizz family members are a generalized feature of nematode infection with selective upregulation of Ym1 and Fizz1 by antigen-presenting cells. **Infection and Immunity**, v.73, p. 385-394, 2005.
161. JUTEL, M.; WATANABE, T.; KLUNKER, S.; AKDIS, M.; THOMET, O.A.R.; MALOLEPSZY, J.; ZAK-NEJMARK, T.; KOGA R.; KOBAYASHI. T.; BLASER. K.; AKDIS, C.A. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. **Nature**, v. 413, p. 420-425, 2001.
162. LEDIZET, M.; HARRISON, L.M.; KOSKIA, R.A.; CAPPELLO, M. Discovery and pre-clinical development of antithrombotics from hematophagous invertebrates. **Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry**, v. 3, p. 1–10, 2005.
163. LANDE, R.; ARNOLD, S.J. The Measurement of Selection on Correlated Characters. **Evolution**, v. 37, p. 1210-1226, 1983.
164. SEPPÄLÄ, O. Natural selection on quantitative immune defence traits: a comparison between theory and data. **Journal of Evolutionary Biology**, v. 28, p. 1–9, 2015.
165. SPARKS, A.M.; WATT, K.; SINCLAIR, R.; PILKINGTON, J.G.; PEMBERTON, J.M.; JOHNSTON, S.E.; MCNEILLY, T.N.; NUSSEY, D.H. Natural selection on antihelminth antibodies in a wild mammal population. **The American Naturalist**, v. 192, p. 745–760, 2018.
166. WILSON, K.; GRENFELL, B.T.; PILKINGTON, J.G.; BOYD, H.E.G.; GULLAND, F.M. Parasites and their impact. In: **Soay Sheep: Dynamics and Selection in an Island Population**. Cambridge University Press, p. 17-51, 2004.
167. COULSON, T.; CATCHPOLE, E.A.; ALBON, S.D.; MORGAN, B.J.T.; PEMBERTON, J.M.; CLUTTON-BROCK, T.H.; CRAWLEY, M.J.; GRENFELL, B.T. Age, sex, density, winter weather and population crashes in Soay sheep. **Science**. v. 292, p. 1528–1531, 2001.
168. CRAWLEY, M.J.; ALBON, S.D.; BAZELY, D.R.; MILNER, J.M.; PILKINGTON, J.G.; TUKE, A.L. Vegetation and sheep population dynamics. In: **Soay Sheep: Dynamics and Selection in an Island Population**, Cambridge University Press, p. 89–112, 2004.
169. NETO, R.; ARAÚJO, A.; Sarmiento, J.L.A.; SANTOS, N.P.Silva; BIAGIOTTI, D.; SANTOS, G.V.; CAMPELO, J.E.G.; SENA, L.S.; FIGUEIREDO FILHO, L.A.S. Structure and geographic distribution of the Santa Inês sheep flock in the Piauí state. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 15, P. 272-280, 2014.
170. PEDERSEN, A.B.; BABAYAN, S.A. Wild immunology. **Molecular Ecology**, v. 20, p. 872–880, doi: 10.1111/j.1365-294X.2010.04938.x, 2011.
171. GARCIA, I.F.F.; PEREZ, J.R.O.; PEREIRA, I.G.; COSTA, I.T.R.; MARTINS, M.O. Estudo alométrico dos tecidos da carcaça de cordeiros Santa Inês puros ou mestiços com Texel, Ile de France e Bergamácia. **Revista Brasileira de Zootecnia** v. 38, p. 539–546, 2009.
172. CUNHA, M.G.G.; CARVALHO, F.F.R.; GONZAGA NETO, S.; CEZAR, M.F. Características quantitativas de carcaça de ovinos Santa Inês confinados alimentados com rações contendo diferentes níveis de caroço de algodão integral. **Revista Brasileira de Zootecnia** v. 37, p. 1112–1120, 2008.

173. GIFFORD-GONZALEZ, D. Animal disease challenges to the emergence of pastoralism in Sub-Saharan. Africa. **African Archaeological Review**, v. 17, p. 95–139, <https://doi.org/10.1023/A:1006601020217>, 2000.
174. QANBARI, S.; SIMIANER, H. Mapping signatures of positive selection in the genome of livestock. **Livestock Science**, v. 166, doi:10.1016/j.livsci.2014.05.003i, 2014.
175. PRZEWORSKI, M. The signature of positive selection at randomly chosen loci. **Genetics**, v. 161, p. 1355-1355, 2002.
176. PRITCHARD, J.K.; PICKRELL, J.K.; COOP, G. The genetics of human adaptation: hard sweeps, soft sweeps, and polygenic adaptation. **Current Biology**, v. 20, p R208–R215, 2010.
177. HERNANDEZ, R.D.; KELLEY, J.L.; ELYASHIV, E.; MELTON, S.C.; AUTON, A.; MCVEAN, G.; 1000 GENOMES PROJECT; SELLA, G.; PRZEWORSKI, M. Classic selective sweeps were rare in recent human evolution. **Science**, v. 331, p. 920–924, 2011.
178. PURFIELD, D.C.; BERRY, D.P.; MCPARLAND, S.; BRADLEY, D.G. Runs of homozygosity and population history in cattle. **BMC Genetics**, v. 13, <https://doi.org/10.1186/1471-2156-13-70>, 2012.
179. MARRAS, G.; GASPA, G.; SORBOLINI, S.; DIMAURO, C.; AJMONE-MARSAN, P.; VALENTINI, A. Analysis of runs of homozygosity and their relationship with inbreeding in five cattle breeds farmed in Italy. **Animal Genetics**, v. 46, p. 110–121, 2015.

CAPÍTULO 2

Modelagem propositiva da Evolução e uso de conceitos econômicos para análise de componentes de seleção: teoria

A evolução opera a partir da amostragem diferencial de sub-populações dentro de uma população, seja por um efeito aleatório (deriva genética) ou por um efeito orientado (seleção). Propôs-se uma modelagem original em Biologia Evolutiva, sobretudo relacionada à evolução adaptativa, descrevendo evolução estática ou vinculante aquela restrita à seleção modelável, evolução dinâmica aquela não prontamente modelável, abarcando mudanças ambientais de maior magnitude, e evolução discricional, a qual é a combinação da evolução dinâmica com a evolução neutra. A seleção ainda pode ser classificada quanto à sua ação (direta e indireta), sua natureza (balanceadora, disruptiva ou direcional) e sua origem (componentes), essa última mais uma vez dividida pelo momento, incluindo pré-cópula (casamento, cuidado parental e viabilidade) e pós-cópula (fertilidade e fecundidade); pelo objetivo, incluindo seleção natural, artificial e sexual; e pelo ambiente, incluindo ambiente natural e artificial, com desdobramentos em relação a espécies de diferentes graus de domesticação. Desenvolveu-se análise com base no trabalho clássico de Arnold & Wade, propondo-se uma estatística conhecida como variação na evolucionabilidade (*evolvability*, do inglês), conceituada como a razão da diferença de resposta com seleção observada e esperada pelo desvio-padrão ambiental. Conceitos de Economia foram empregados para construção do modelo, em especial o modelo clássico de determinação do preço, incluindo elasticidade para formulação da evolucionabilidade, *Princípio fundamental da maximização do lucro* para corroboração com modelo anterior do panorama adaptativo, utilidade para o estabelecimento das analogias e emulação pecuniária para paralelo com uma seleção descompensada. O modelo prevê seleção concordante (reforço da seleção natural com a seleção sexual e/ou artificial) caso o valor seja positivo, seleção concorrente (*trade-off* entre componentes de seleção) caso o valor seja negativo e seleção nula caso o valor seja zero.

Palavras-chave: Evolucionabilidade. Seleção artificial. Seleção natural. Seleção sexual. Tipos de seleção.

CHAPTER 2

Proposal of evolutionay modeling and use of economic concepts for selection components analysis: theory

Evolution occurs by sub-populations differential sampling within a population, either by a random effect (genetic drift) or a guided effect (selection). An original evolution model is proposed, mainly related to adaptive evolution, describing static or binding evolution, which is restricted to modellable selection; dynamic evolution, which is not readily modellable, including environmental changes of greater magnitude; and discretionary evolution, which is defined as the combination of dynamic evolution with neutral evolution. Selection can still be classified according to its action (direct and indirect), its nature (stabilizing, disruptive or directional) and its origin (components). The last one can be once again divided by the moment, including pre-mating (marriage, parental care and viability) and post-mating (fertility and fecundity); by goal, including natural, artificial, and sexual selection; and by environment, including natural and artificial environments, with implications by species with different domestication degrees. An analysis was developed based on the Arnold & Wade's classic study, proposing a statistic known as evolvability variation, which was conceptualized as the reason of the observed and expected selection gains difference by the environmental standard deviation. Economic concepts were used to build the original model, especially the price determination, besides elasticity to formulate evolvability, *Profit maximization theory* to corroborate the the adaptive landscape previous model, utility to establish analogies and pecuniary emulation to parallel with a runway selection. The model predicts reinforcement selection (natural selection in the same direction of sexual and/or artificial selection) if the value is positive, concurrent selection (trade-off between selection components) if the value is negative, and null selection if the value is zero.

Keywords: Artificial selection. Evolvability. Natural selection. Selection types. Sexual selection.

2.1 Introdução

2.1.1 Histórico

O uso corrente dos parâmetros de Biologia Evolutiva no melhoramento genético remonta ao menos à década de 1940, com o desenvolvimento subsequente de diversas estimativas relativas à Genética Quantitativa e à Genética de Populações (MATHER, 1940; LERNER, 1950). Nesse contexto, a evolução tem sido compreendida tanto em sentido natural, como em sentido artificial. Historicamente tem-se como dianteiro o livro *A Origem das Espécies* (DARWIN, 1859, 2003) e unificadora a Teoria Sintética da Evolução (MAYR, 1942), além de demais trabalhos seguintes em populações naturais, até o manejo de tais conceitos em modelos estatísticos de aplicação prática.

No primeiro livro referenciado, o autor explicou o conceito da natureza da variação intraespecífica ser a mesma da variação interespecífica, com principal mecanismo da dita transmutação das espécies ser a seleção natural (DARWIN, 2003). Para início de tal argumentação foi exposto no primeiro capítulo da obra a *Variação sob a domesticação*, posteriormente desenvolvida em um livro de dois volumes sobre o tema nas plantas e nos animais (DARWIN, 1868). Além de outras questões relevantes, Charles Darwin ainda publicou um livro cujo conteúdo central foi a seleção sexual e a evolução humana (DARWIN, 1871, 2009). Por fim, foi preponderante a obra de ideias unificadas de Wallace (1889) sobre o assunto, que havia levantado a hipótese de seleção natural de Darwin concomitantemente (WALLACE, 1855).

O estudo da Evolução conforme proposto por Darwin (1859, 1868, 1871) e Wallace (1855, 1889) apresentou conflitos com a teoria genética fruto da redescoberta dos trabalhos de Gregor Mendel (CORRENS, 1900; TSCHERMAK, 1900; VRIES, 1900), mas tal problemática foi solucionada a partir dos estudos de Ronald Fisher relativos às características quantitativas e com o advento da Genética de Populações (DOBZHANSKY, 1937). A Teoria Sintética da Evolução unificou as duas disciplinas em questão, removendo ideias de características adquiridas (ou *força do hábito*) e apresentando explicações para o comportamento das características poligênicas, dentre outros aspectos (HUXLEY, 1942; MAYR, 1942).

A partir da década de 1930, a variação populacional foi tema central das discussões do pensamento evolutivo. De acordo com autores como Thomas Hunt Morgan e Hermann Müller, havia baixa variação na natureza, com novas mutações favoráveis rapidamente

selecionadas, provocando sua frequência aumentada, ou rapidamente eliminadas quando desfavoráveis. A ideia de polimorfismo balanceado, representada por autores como Alfred Sturtevant e Theodosius Dobzhansky, apontava uma alta variação na natureza devido à não extinção de polimorfismos por questões de adaptabilidade temporal ou espacial e pela ocorrência de heterose (MAYER, 1998).

A partir de sequenciamento de aminoácidos e de eletroforese de proteínas, testou-se as quantidades de variação inter e intraespecífica. Kimura (1968) propôs que o processo evolutivo em nível molecular era especialmente influenciado pela deriva genética. Tal ideia neutralista reconheceu uma maior frequência de mutações deletérias em relação ao total, mas com um papel significativo das mutações neutras e muito pequeno das mutações positivas, e da existência de um relógio molecular. Também foi entendido que o papel da seleção era extremamente reduzido, sendo pronunciado basicamente na evolução adaptativa (NEI, 2005). Finalmente, Ohta (1973) considerou que o valor adaptativo (*fitness*) era uma função do tamanho populacional, o que explicaria o fato de populações pequenas e grandes possuírem taxas de variação semelhantes.

2.1.2 Pressupostos de uma visão sistêmica para a Evolução

Posto tal panorama, têm sido discutidas nuances diversas na Biologia Evolutiva, incluindo recombinação de variabilidade e níveis e componentes de seleção, além de suas consequências aos modelos animal e vegetal (KRUUK, 2004). O desenvolvimento de áreas como a Ecologia e a Biologia de Sistemas possibilitou uma visão mais integrada da Evolução e, considerando os próprios princípios epistemológicos norteadores das Ciências Naturais, a questão do equilíbrio mostrou-se central (MARCHETTINI et al., 2009).

Pelos postulados de Arquimedes, o equilíbrio exibe as formas estável, instável e neutra. O equilíbrio estável pressupõe convergência permanente, isto é, cessadas perturbações, o equilíbrio é restabelecido em posição semelhante. Por sua vez, o equilíbrio instável pressupõe divergência permanente, ou seja, perturbações forcem permanentemente o equilíbrio em posições diversas. Por fim, sob equilíbrio neutro as perturbações não alteram a sua posição em algum aspecto, assim o fator nem converge, nem diverge permanentemente (ASSIS, 2010).

Tal conceituação de equilíbrio é ainda relevante para estabelecer situações pronta ou não prontamente modeláveis, sendo as primeiras ditas estáticas e as últimas dinâmicas. Samuelson (1947) propôs o que se conhece como sistemas de equilíbrio estáticos que se transformam a partir de trajetórias, formulando o *princípio da correspondência*. Tal conceito

define que para que a estática comparativa seja significativa (isto é, a comparação de proposições de equilíbrio em estados estáticos possua valor de análise), é necessário que se desenvolva uma análise dinâmica da estabilidade.

Assim, tendo em vista tal repertório, propõe-se a realização de uma análise original da teoria evolutiva e suas consequências relativas aos componentes de seleção. Para tal, compreende-se evolução como natural ou artificial, ocorrente sob criação de variabilidade, sua combinação e reprodução diferencial dos tipos. Seu alcance pode ser mensurado em nível individual ou populacional (ou ainda, intra e interpopulacional), e uni ou poligênico, a partir de tipos de herança variados.

A evolução pode ser classificada como adaptativa - atuante a seleção e a deriva genética - e neutra - atuante somente a última força (NEI, 2005). Uma outra forma de observar tal questão seria separar o que se classifica como *evolução estática*, cujos efeitos são centrados exclusivamente no indivíduo/população, *evolução dinâmica*, baseada nas complexas relações ecológicas e mudanças ambientais, além do acaso (evolução neutra), dependente exclusivamente do manejo de probabilidades. Assim, poderia ser compreendida uma ideia de *evolução vinculante*, prontamente modelável e equivalente à *evolução estática*, e de *evolução discricionária*, não prontamente modelável, mas manejável sob esperança matemática, a qual abarcaria a *evolução dinâmica* e a evolução neutra (Fig. 2.1).

Uma forma ainda de discriminar tal questão seria compreender que as propostas se sobrepõem: a evolução adaptativa pode ser *estática* ou *dinâmica*, ao passo que a neutra não se subdivide por ser efeito do acaso e, portanto, do equilíbrio neutro. A evolução *vinculante* apresenta um equilíbrio estável e correspondente à *evolução estática*, enquanto a *evolução discricionária* apresenta um equilíbrio instável, de maneira a abarcar a mudança própria da *evolução dinâmica* e o resíduo da evolução neutra. Logo, evolução total é a composição de evolução adaptativa (ou evolução *estática e dinâmica*) com evolução neutra, ou *evolução discricionária* com *evolução vinculante*.

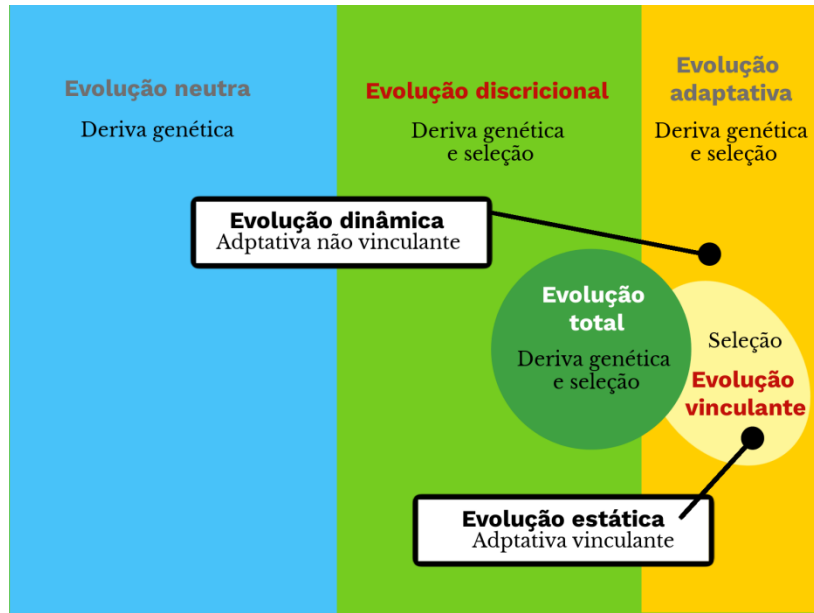


Figura 2.1 - Proposta de modelo evolutivo original. A Evlução é decomposta quanto à possibilidade de modelagem, sendo vinculante quando prontamente modelável, e discricional quando não prontamente modelável. Ainda, decompõe-se a Evlução quanto às forças envolvidas, sendo a evlução vinculante correspondente à evlução estática, quando há ação simples da seleção sob uma população; e a evlução vinculante correspondente à evlução dinâmica, em que há ação da seleção em complexas relações ambientais e ecológicas, e a evlução neutra, em que há ação da deriva genética. Há correspondência direta, portanto, com o modelo já estabelecido de evlução adaptativa, relativa à seleção (evlução estática - e, portanto, vinculante - e evlução dinâmica), e evlução neutra, relativa à deriva genética.

Posto tais conceitos, realizam-se propostas de modelos evolutivos, caminhando por seus componentes em geral até os componentes específicos da seleção, próprios da evlução adaptativa. Tais conceitos serão modelados juntamente a suas aplicações em estado natural e artificial.

2.2 Propostas de decomposição evolutiva

2.2.1 Componentes genéticos da variação

A evlução opera a partir da reprodução diferencial dos indivíduos, provocando alterações na conformação populacional ao longo das gerações. Tais alterações são fruto da variação existente entre os organismos, bem como de seu manejo ao longo do tempo.

Dentre os componentes genéticos da variação, é possível realizar sua distinção entre criação e ampliação de variação. O primeiro fenômeno centra-se na mutação, a qual pode ser espontânea ou induzida por algum agente (STREISINGER & OWEN, 1985). Suas

características são a aleatoriedade de ocorrência, embora com previsibilidade de orientação e quantidade, com base no relógio molecular (STERN & ORGOGOZO, 2009).

É relevante destacar que as mutações podem ocorrer de forma localizada (mutação de ponto) ou em larga escala em todo o cromossomo. Sua classificação pode se dar quanto à natureza ou ao efeito, com a mutação de ponto apresentando indels (inserções e deleções), e consequentes alterações na matriz de leitura, ou substituições de nucleotídeos. Quanto às alterações em larga escala, há a possibilidade de ser alterado o conjunto de cromossomos, total (euploidia aberrante) ou parcial (aneuploidia), ou ser alterada a constituição física cromossomal (aberrações estruturais) (TAYLOR, 1986; MITCHELL-OLDS & CLAUSS, 2002).

Considerando que a maioria das mutações em regiões codificantes são de natureza deletéria, a depender do impacto de cada forma, pode haver da total inviabilidade da célula ou indivíduo a pequenas desvantagens de cunho reprodutivo ou desenvolvimental. Também ocorrem mutações silenciosas, sem alteração da codificação proteica, ou mesmo em regiões intrônicas e intergênicas, com pouco ou nenhum efeito sobre a célula ou o organismo. Por fim, mais raramente ocorrem mutações vantajosas, as quais dependem da recombinação gênica e sua ampliação para se tornarem suficientemente abundantes a ponto de provocarem um leve efeito superior significativo na população (TAYLOR, 1986).

No que se refere a essa última questão, a ampliação ocorre sobretudo por meio do sexo (LANDE, 1980). Há contribuição ao aumento da variação a partir do fluxo gênico, sendo relevantes a reprodução sexual em detrimento da assexuada, a fecundação cruzada da autofecundação, a alogamia da autogamia, o hábito polígamo do monogâmico e o casamento interpopulacional em detrimento do intrapopulacional (BATEMAN, 1948; DARWIN, 2009; HOSKEN & HOUSE, 2011). Contudo, cada evento possui um determinante relevante no curso de cada história evolutiva além da simples ampliação da variabilidade, com consequências mensuráveis a cada população ou sub-população.

Nesse contexto, é relevante ponderar que a migração é sinônimo do casamento interpopulacional, o qual pode adquirir característica interespecífica, a depender do conceito de espécie adotado. Tal questão é influenciada pela ploidia e por características morfofisiológicas reprodutivas e etológicas.

2.2.2 Manejo da variação

Uma vez compreendidos os componentes da variação, o fenômeno evolutivo irá ocorrer a partir da amostragem diferencial dos organismos dessemelhantes, o que se denomina manejo da variação. Tal manejo ocorre pela amostragem aleatória dos alelos - deriva genética - ou pela vantagem de alguns frente a outros - seleção.

A deriva genética costuma ser desconsiderada em modelos ideais, que não utilizam o tamanho populacional. Sob um número infinito de fatores, o limite do efeito do acaso tende a zero, de maneira a ser um fenômeno dispersivo. Em situações reais, porém, tal efeito é bastante relevante, inversamente proporcional ao tamanho da população e apresentando distribuição equitativa pelo genoma (NEI & TAJIMA, 1981).

Por sua vez, a seleção contempla o fenômeno não aleatório do manejo da variação, de maneira a apresentar orientação no genoma. Diferentemente da deriva genética e em semelhança ao fluxo gênico (e migração) e à mutação, trata-se de um fenômeno sistemático (STERN & ORGOGOZO, 2009). Assim, em uma análise idiográfica (aqui histórico de uma população) é possível detectar o papel da seleção ao relacionar a vantagem continuada de um tipo frente a outros como resposta ambiental, de origem biótica ou abiótica. Ainda, é possível mensurar a vantagem seletiva (vigor adaptativo ou *fitness*) e oportunidade de seleção, essa com base na variação de tal vigor.

Em sentido molecular, nota-se que mutação, fluxo gênico e deriva genética apresentam distribuição equitativa, enquanto a seleção não a possui. Dessa forma, métodos diversos podem identificar desequilíbrios de ligação, evidenciando seleção em regiões específicas, com destaque para assinaturas de seleção e homozigose de haplótipos (PURFIELD et al., 2017).

No que se refere à classificação da seleção, propõe-se uma ótica tridimensional - quanto a sua ação, natureza e origem. Em relação à primeira dimensão, pode-se dividir ação direta, quando há uma característica frontalmente adaptativa, e indireta, pela correlação com caracteres diretamente selecionados.

Sob a natureza, há, especialmente, as variantes seleção direcional, balanceadora e disruptiva. A primeira ocorre com uma vantagem ou desvantagem expressamente detectável, podendo ser positiva ou negativa, portanto (Fig. 2.2a). Há pouca correlação negativa com os caracteres selecionados e observa-se um excesso de frequência de alelos em um dos extremos de distribuição de frequências gênicas (BAMSHAD & WOODING, 2003).

A seleção balanceadora ocorre especialmente devido ao efeito de heterose e à forte correlação de características, tanto negativa como positiva (Fig. 2.2c). Há um excesso de

frequência de alelos intermediários em uma curva de distribuição em detrimento dos extremos (BAMSHAD & WOODING, 2003).

Ainda, há a seleção disruptiva, que pressupõe uma vantagem dos extremos em detrimento dos caracteres intermediários, devido especialmente a diferentes adaptações temporais ou espaciais (Fig. 2.2b). Há um achatamento do que seria uma distribuição normal de frequências alélicas, situação essa de ausência de seleção (AJAR, 2003).

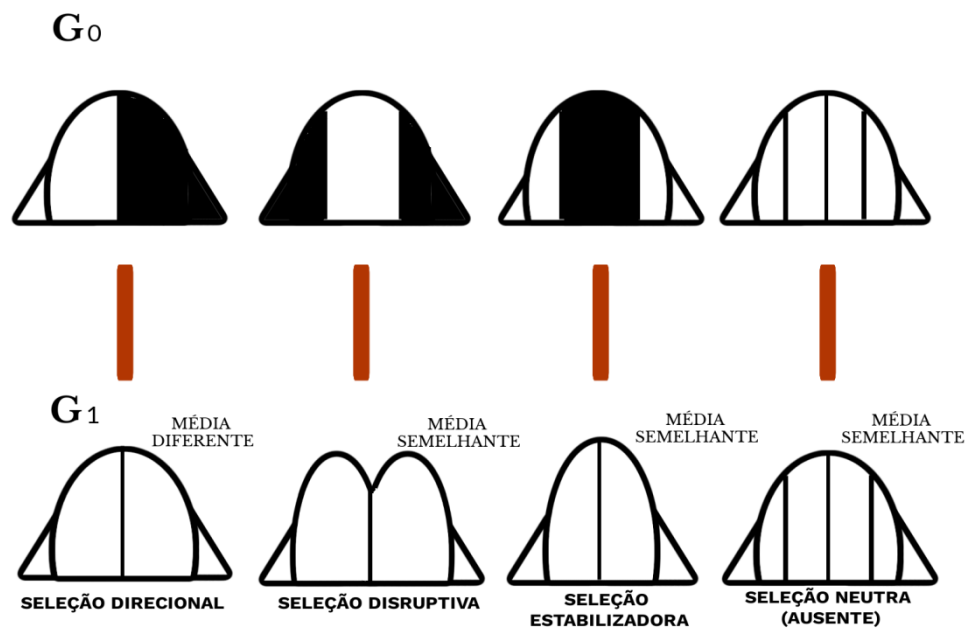


Figura 2.2 - Diferentes naturezas de seleção. G_0 denota a geração antes seleção, considerando uma situação de pleno equilíbrio na distribuição dos alelos (distribuição normal), enquanto G_1 denota a distribuição de frequências após a ação de cada tipo de seleção. (a) Há seleção direcional - no caso positiva - com aumento das frequências alélicas superiores em detrimento das demais; (b) há seleção disruptiva, com aumento das frequências alélicas extremas (inferiores e superiores) em detrimento das intermediárias; (c) há seleção balanceadora (ou estabilizadora), com aumento das frequências alélicas intermediárias em detrimento das extremas; e (d) há conservação das frequências alélicas em uma distribuição normal, como ocorreria sob ausência de seleção (evolução neutra).

Por fim, no que se refere à origem da seleção, diversos autores propuseram diferentes componentes de seleção, com balanços diversos em uma seleção composta final, denominada rede de seleção (*net selection*). Segundo Fisher (1930), tais balanços podem se dar no mesmo sentido de dois ou mais componentes, provocando uma seleção concordante, ou em sentido contrário, provocando *trade-offs* e uma consequente seleção concorrente

2.3 Origem da seleção: visão sobre componentes

2.3.1 Quanto ao momento

Propõe-se um modelo em três níveis de componentes dentro da dimensão de origem de seleção: quanto ao momento, ao objetivo e ao ambiente. No que se refere ao momento da seleção, há a classificação preliminar em relação ou não à reprodução. Mais especificamente para animais superiores, notadamente metazoários, separam-se os componentes de seleção pré e pós-cópula.

A pré-cópula pode ser decomposta em casamento e viabilidade. O primeiro é conceituado como a reunião seletiva para reprodução entre semelhantes (casamento preferencial positivo) ou entre dessemelhantes (casamento preferencial negativo). Tal componente mostra-se ausente em situação de panmixia, em que há somente casamentos aleatórios e não há seleção, portanto.

A viabilidade é a capacidade de um embrião de crescer e se desenvolver até a vida adulta, ou seja, à maturação reprodutiva. Para metazoários tal questão inclui um ambiente dentro do ovo ou intrauterino e fora do ovo ou extrauterino. Inclui-se, ainda, além de questões puramente ontogenéticas - com crescimento (aumento no tamanho e número de células) e desenvolvimento (diferenciação celular seriada) - o cuidado parental. O último fator é exclusivo de determinadas espécies, principalmente amniotas no ambiente extrauterino ou fora do ovo, que pode se dar pelo cuidado materno, paterno e/ou familiar.

Por sua vez, a seleção pós-cópula pode ser decomposta em fecundidade e fertilidade. A fecundidade é conceituada como a habilidade de um casamento resultar em fecundação, isto é, no encontro de gametas, sendo o tipo principal a competição espermática. A fertilidade é conceituada como a habilidade de uma fecundação resultar em uma fertilização, isto é, em um embrião viável.

2.3.2 Quanto ao objetivo

Ao se falar em objetivo de seleção, utiliza-se tal termo em sentido populacional, sem aceção de haver intenção de agente. Na natureza decompõe-se a seleção em natural e sexual, e, em ambiente controlado, há a seleção artificial. É importante destacar, como feito por Hosken & House (2011), que a seleção sexual não deve ser compreendida como uma modalidade especial de seleção natural, mas como força diversa, como já observara Darwin (2009). A aceção semelhante entre essas duas forças se dá, porém, em oposição somente à seleção praticada pelo homem - artificial.

No tocante à seleção natural, o primeiro trabalho que a definiu foi o outrora citado de Darwin (2003), de conhecimento mais usual. Arnold & Wade (1984a, 1984b), em seu estudo inédito de componentes de seleção, decompõem tal força em viabilidade e fertilidade. Aqui, tomando a distinção proposta entre fecundidade e fertilidade, julga-se-se como mais abrangente os tipos seleção de viabilidade - com as mesmas particularidades descritas anteriormente - e seleção pós-cópula.

Observando-se o modelo proposto quanto ao momento da seleção, há grande correspondência com esse, de objetivo. A notória diferença ocorre somente em relação ao casamento. Considerando que um organismo ou população pode sofrer os três tipos de seleção, é evidente que as variantes sexual e artificial dizem respeito à diferença citada, sendo o casamento preferencial pela disputa morfofisiológica ou comportamental a primeira variante e o casamento preferencial pela escolha humana a segunda variante.

A seleção sexual pode ser definida como a atração subjetiva, o direcionamento a um local de casamento ou sucesso em disputa que permita a reprodução diferencial entre organismos. Importante destacar que tal seleção não diz respeito ao ato sexual em si e, portanto, à capacidade de cópula e consequente fecundidade (DARWIN, 2009).

Relativa à conquista subjetiva, destacam-se as aves. Inclui-se, sobretudo, a atratividade de machos pelas fêmeas por características físicas (como ornamentos), químicas (como feromônios) e etológicas (como hábito musical, acrobacias e exibição livre em voo e no chão). Como exemplos à conquista por disputa armada são especialmente relevantes diversas espécies de mamíferos, com presença de armas para combate físico ou mesmo de características de voz, tamanho e estruturas externas que permitam uma disputa meramente ritualizada. Ainda, é relevante o exemplo de peixes que migram diferencialmente para o casamento (DARWIN, 2009).

Sistematicamente, esse tipo de seleção pressupõe um sexo de hábito pouco móvel e com capacidade frequente de nidada, prenhez e/ou cuidado parental; geralmente a fêmea. Em oposição, há outro sexo com hábito mais móvel, que realiza a disputa; geralmente o macho. O último sexo costuma ter comportamento mais promíscuo, diferentemente do primeiro sexo, de comportamento seletivo. Tal questão é explicada pelo *Princípio de Bateman*, no qual o sexo que investe mais no desenvolvimento da prole se torna o recurso limitante pelo qual o outro sexo vai competir (BATEMAN, 1948).

Nessa conformação, é esperado que machos desenvolvam estruturas variadas ao longo das gerações para a conquista da fêmea, o que geralmente resulta em dimorfismo sexual. Útil

pontuar que há espécies com tal relação invertida - fêmeas promíscuas e machos seletivos - sobretudo entre os peixes (FLANAGAN et al., 2016).

Frisa-se que a intensidade dessa seleção é favorecida pela poligamia em detrimento da monogamia, presença da ausência de haréns, alta da baixa sociabilidade e população grande em detrimento de pequena. É igualmente relevante a ocorrência de maturação diferencial entre os sexos e a presença de características exclusivamente de um sexo (normalmente masculino) (DARWIN, 2009).

Uma vez que a seleção sexual possa ocorrer em sentido concorrente à seleção natural, geralmente a primeira força cria estruturas ou hábitos onerosos à espécie. Com efeito, os caracteres relativos a ela somente se desenvolvem a partir da maturação sexual, sendo raros, inexistentes ou diminutos em etapas desenvolvimentais estranhas à reprodução, no sexo passivo ou mesmo - em algumas espécies de peixes - em intervalos do ciclo (WINEMILLER, 1992). Nesse ínterim, há diversas espécies sem detecção de ocorrência de seleção sexual, perfazendo classes animais inteiras, o que se deveria à baixa cognição, ao hermafroditismo e ao hábito sésil, segundo Darwin (2009).

Posta a diferenciação entre seleção natural e sexual, é útil ponderar sobre quais caracteres age cada uma. Em relação à primeira, reúnem-se os caracteres não-sexuais e os caracteres sexuais primários, sendo os últimos relativos à própria capacidade de se reproduzir. Relevante destacar que ambos podem provocar dimorfismo sexual, sem que isso caracterize seleção sexual, mas hábitos divergentes entre os sexos (LANDE, 1980).

A segunda forma de seleção incide sobre os caracteres sexuais secundários, os quais permitem o casamento sem estarem diretamente relacionados à capacidade reprodutiva (LANDE, 1980). Propõe-se aqui sua divisão em próximos, quando relacionados ao encontro, ato sexual ou disputa armada, e distantes, quando relacionados à conquista subjetiva.

A seleção artificial, por sua vez, praticamente extingue a seleção sexual, substituindo-a. Ambas possuem uma seleção descompensada (*runway selection*), a qual foi primeiramente descrita por Ronald Fischer em seu clássico *The genetical theory of natural selection* (FISHER, 1930).

Dada a ocorrência de seleção descompensada, tanto a seleção sexual como a artificial provocam redução na viabilidade dos indivíduos, a qual é compensada pelo sucesso reprodutivo dos tipos. Tal questão é ainda mais pronunciada na variante artificial, com escolhas de matrizes, características e sub-populações sem que se considere os caracteres correlatos que possam gerar prejuízos em outros aspectos. As próprias inseminação e polinização artificiais podem ser compreendidas como uma poligamia forçada de grandes

proporções. Adiciona-se a questão, já adiantada por Darwin (1871) e corroborada por Gosden et al. (2008), da seleção artificial conseguir provocar alterações de caracteres em um sexo tido como sexuais secundários em outro.

Um exemplo relevante desse assunto é o que ocorreu com décadas de seleção artificial em frango doméstico (*Gallus gallus domesticus* L.). No Brasil, por exemplo, entre 1965 e 2010, a produtividade cresceu consideravelmente graças a programas de melhoramento genético, com aumentos de 61,88% no peso médio abatido e 2,13% na viabilidade dos animais, simultaneamente a reduções de 28,79% no tempo de criação e 20,49% na conversão alimentar (massa de ração convertida em massa ganha pela ave) (APINCO, 2019).

Tais resultados são corroborados por diversos estudos em todo o mundo, como constatado por Emmerson (1997), que descreve o fato da taxa de crescimento desses animais ser uma característica de média herdabilidade e respondendo facilmente à seleção massal, portanto. Contudo, mostrou-se que a seleção exclusiva desse caráter acabou por trazer consequências negativas, não inicialmente intencionadas pelos melhoristas, dada correlação com outros caracteres, tais como performance reprodutiva reduzida, anormalidades esqueléticas e aumento abdominal por acúmulo de líquidos (ascite) e gordura (TAVÁRES & SANTOS, 2006)

Importante destacar que a seleção artificial é produto de um trabalho humano, ainda que científico, e portanto está sujeita às suas imperfeições. Opera, contudo, sob os mesmos aspectos da evolução, os quais são modelados estatisticamente pelos melhoristas (HALLAUER, 2011).

Nesse aspecto, são úteis os objetivos, critérios e índices de seleção. Os primeiros podem ser conceituados como a finalidade de um programa de melhoramento genético, enquanto os critérios como conjunto de características mensuráveis através das quais se calcula o valor genético (*breeding value*) dos indivíduos para determinar os objetivos citados (PONZONI & NEWMAN, 1989). Ambos podem coincidir em alguns casos, como no melhoramento de vacas leiteiras, em que produção de leite é objetivo e critério de seleção (KÖNIG et al., 2009). Usualmente esses parâmetros diferem, como no melhoramento para características reprodutivas de um touro, sendo os objetivo a fertilidade e a fecundidade e o perímetro escrotal o critério, por exemplo (MOREIRA et al., 2015).

À semelhança da rede de seleção exposta no ambiente natural, os índices de seleção conceituam-se como matrizes de dados capazes de mensurar a resposta esperada a partir de uma seleção artificial. Estabelecem modelos que consideram graus de parentesco e

estimativas de variância fenotípica e genotípica, com aumentos de complexidade escalonada conforme há diferença entre objetivo e critério de seleção e seleção de mais de uma características, com inclusão das respectivas covariâncias (PONZONI & NEWMAN, 1989).

Tais índices usualmente consideram caracteres bioeconômicos, apresentando outra finalidade para o processo evolutivo (CUNNINGHAM & MCCLINTOCK, 1974). Nesse aspecto, ambiente natural e ambiente artificial podem ser diferenciados nos mesmos termos que o casamento para seleção sexual e artificial, sendo esse o terceiro nível de componentes de seleção quanto à origem.

2.3.3 Quanto ao ambiente

Ambiente no sentido genético pode ser conceituado como todo evento fora da célula. Dessa forma, os modelos em Genética Evolutiva consideram o fenótipo como a soma dos fatores genotípico e ambiental e sua relação. Mais recentemente foram, ainda, incluídos mecanismos alternativos de herança, com especial destaque para a epigenética (BIRD, 2007).

Considerando uma aceção mais modelável, o ambiente se refere ao conjunto de situações bióticas e abióticas experimentadas por uma célula, organismo ou população em um dado ecossistema. Como discutido, em âmbito artificial tal ambiente pode ser significativamente alterado.

Considera-se que as espécies podem ser classificadas em selvagens e domésticas, apresentando graus intermediários de domesticação, e que há relatos diversos de espécies domésticas que vivem na natureza - como gatos domésticos (*Felis catus* L.) asselvajados, por exemplo (DOHERTY et al., 2016) - bem como de criação de animais selvagens - como o caso de aquicultura de jacaré americano (*Alligator mississippiensis* Daudin) (NICKUM et al., 2018). Propõe-se a decomposição da seleção de forma diferencial entre os ambientes natural e artificial e entre espécies domésticas e selvagens.

A domesticação é a arte ou prática, consciente ou inconsciente, de transformar uma espécie que não apresenta características de fácil cultivo ou criação (condição selvagem) para uma condição de amplos propagação, domínio de manejo e aproveitamento pelo homem (condição doméstica) (ZOHARY et al., 2012). Tal conceito já havia sido descrito por Darwin (1868) a partir de uma primeira hipótese (*Hipótese das condições de vida*), relativa à passagem de um ambiente mais hostil (selvagem) para um mais ameno (doméstico), sendo sucedida por uma segunda hipótese (*Hipótese da hibridação*), cuja domesticação ocorreria por cruzamentos com espécies diferentes.

Ambas as hipóteses mostraram-se incongruentes, com a primeira apresentando fato incompleto, apesar de verdadeiro, dada a frequente não reversão de características quando inserida uma espécie doméstica no ambiente selvagem. Em relação à segunda questão, a experiência mostrou o contrário: a domesticação ocorre com o cruzamento controlado de uma população menor, sendo as introgressões menos usuais. Uma explicação alternativa seria, portanto, uma combinação da primeira hipótese com a seleção humana deliberada, em que alterações morfológicas seriam consequência de alterações de manejo. Em animais, tais alterações seriam sobretudo comportamentais, as quais estariam associadas às vias de resposta hormonal, como as que controlam a resposta de luta e fuga (BELYAEV, 1979; TRUT et al., 2009)

Pela aceção de Belyaev (1979), haveria um *gene da domesticação*. Tal conceito foi compreendido de forma lúdica, considerando a quantidade de genes envolvidos em tais rotas metabólicas. Wilkins et al. (2014) postularam que a seleção primária agiria sobre a docilidade dos animais, com redução de tamanho e função das glândulas adrenais, cuja unificação ocorreria por meio de redução de produção, migração e proliferação das células da crista neural. A universalidade da conclusão foi contestada por autores, como Sánchez-Villagra et al. (2016).

A domesticação tem como resultado a presença de síndromes, sendo relevantes em plantas o aumento do tamanho e da coloração das sementes, o crescimento determinado do caule, a redução ou a eliminação de dormência das sementes e de compostos tóxicos nas partes comestíveis, a precocidade, a menor sensibilidade ao fotoperíodo e a presença de vagens não fibrosas e indeiscentes (HARLAN, 1975). Em animais, destacam-se a diminuição do tamanho do crânio e do comprimento do focinho, dos membros, dos dentes e do volume total do cérebro, o hábito penso das orelhas, o pedomorfismo, a precocidade sexual, a duração prolongada e a frequência aumentada do cio e, evidentemente, a maior docilidade (PRICE, 1984).

Considerando que uma espécie doméstica em ambiente natural não contará com as vantagens tipicamente valoradas pelo homem, não há seleção artificial de qualquer modo que a beneficie fora do ambiente controlado. Pelo contrário, como observa Harlan (1975), as espécies domésticas costumam ter sua reprodução dependente do homem e redução de seu vigor adaptativo, apresentando ainda maiores dificuldades do que as espécies selvagens quanto à viabilidade e reprodução. Assim, no modelo aqui proposto, seja para espécies selvagens, seja para espécies domésticas, somente há seleção natural e sexual, com suas

nuances a depender da espécie, considerando que a seleção sexual pode ser completamente desprezada em diversos táxons.

Como discutido, o ambiente artificial apresenta características diversas. O mesmo pode ser compreendido enquanto cultura, a qual pode ocorrer *in vitro*, como no caso de microrganismos, em jardim ou lavoura, no caso de plantas, e em cativeiro, no caso de animais. Sob tal ambiente, diferenciam-se os organismos pelo seu grau de domesticação e controle reprodutivo, operando de forma diferencial a seleção artificial e a seleção sexual.

Considerando uma situação ideal de uma espécie doméstica com total controle de reprodução, não há seleção sexual, como já discutido. Os componentes de seleção podem ser classificados como proposto por Price (1984) para animais, dividindo-se a seleção artificial da natural e decompondo-se a última em relaxada e própria do ambiente em cativeiro. A seleção natural relaxada compreende a seleção antes ocorrente em ambiente selvagem, mas em grau diminuto por questões como tratamento sanitário e nutricional, oferta de alimento, controle de confrontos e abrigo. A seleção natural própria do ambiente em cativeiro, por sua vez, pode ser compreendida como resíduo do ambiente controlado, devendo-se a aspectos como adensamento de indivíduos e mudanças na dieta.

Há situações que podem ser ditas controladas, mas cujo controle reprodutivo não é ideal. Considerando espécies com seleção sexual, sobretudo plantas com capacidade polinizadora natural, há certa liberdade reprodutiva, mesmo que ocasional. No caso de espécie doméstica com controle parcial ou ausente do casamento, adiciona-se ao modelo de Price (1984) a seleção sexual relaxada. Por fim, há a situação de uma espécie selvagem ou de domesticação incipiente em cativeiro. Modifica-se o modelo anterior para um tipo especial de seleção artificial, considerando, ainda, que algumas espécies não se reproduzem em tal ambiente.

Tal tipificação poderia ser alterada para a seleção sexual se com ou sem dimorfismo sexual e sua força e natureza, a depender da espécie. De todo modo, para espécies com seleção sexual, é possível observar que do primeiro ao último modelo há sobreposição completa de seleção artificial por sexual no ambiente natural, e artificial por sexual no ambiente doméstico com total controle, passando por situações de convivência mútua entre ambas, seja com menor influência da seleção sexual frente a artificial (espécie doméstica com pouco ou sem controle reprodutivo), e vice-versa (espécie selvagem, asselvajada ou com domesticação incipiente).

Estabelece-se, portanto, uma gama de possibilidades de decomposição da seleção, a depender da espécie, da população estudada e do ambiente (Fig. 2.3).

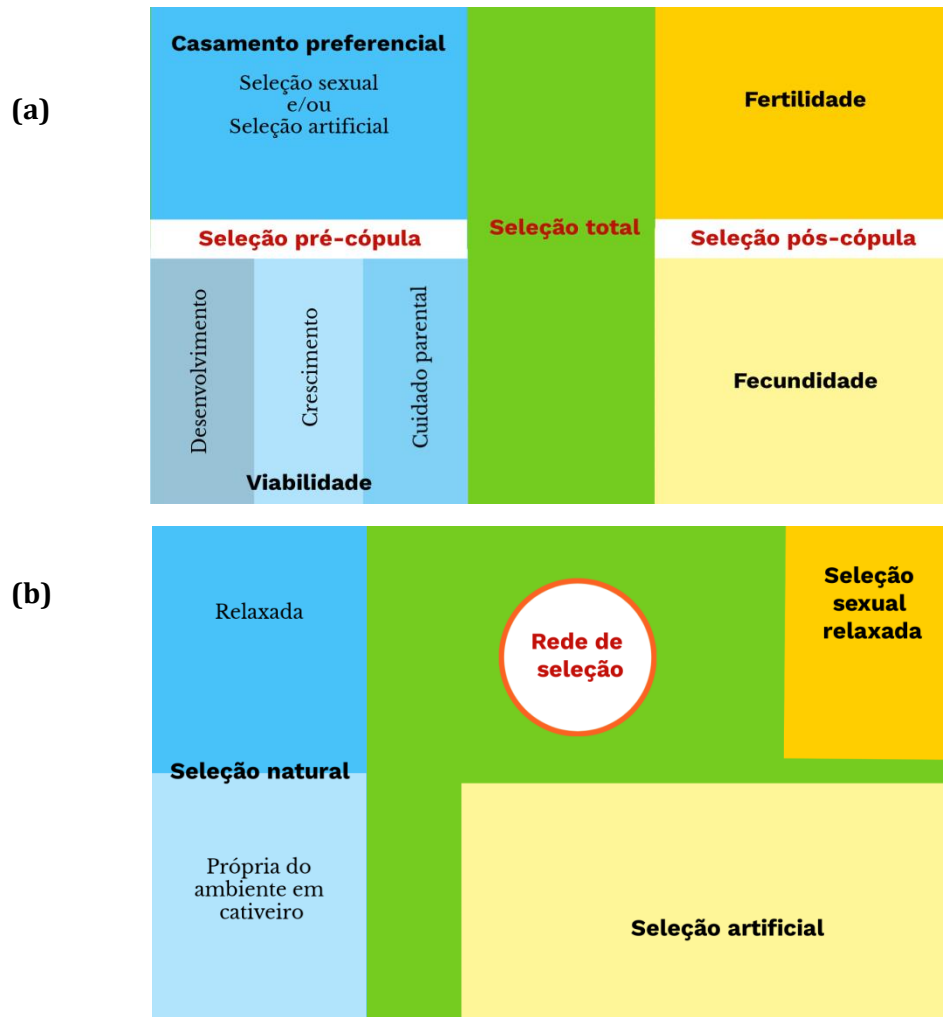


Figura 2.3 - Correspondência entre as diferentes propostas de decomposição da seleção. (a) A seleção total pode ser decomposta em seleção pré-cópula e seleção pós-cópula, com a primeira particionada em viabilidade (relativa a crescimento, desenvolvimento e cuidado parental) e casamento preferencial (relativo à seleção sexual ou seleção artificial); e a segunda particionada em fertilidade e fecundidade. A depender da espécie, da população estudada e do ambiente, pode ocorrer contribuição variável de cada tipo de seleção. (b) Especificamente em ambiente controlado, uma outra forma de observar a decomposição da seleção seria natural relaxada, natural própria do ambiente em cativeiro, artificial e sexual relaxada, sendo a última completamente suprimida se o controle de casamentos for completo. Na segunda figura, coloração azul indica seleção natural não relativa ao casamento, coloração amarela indica seleção relativa ao casamento e coloração verde indica uma mistura de mais de um desses tipos de seleção.

2.4 Aspectos organizacionais e genéticos da seleção

2.4.1 Níveis de seleção

As questões discutidas relativas aos componentes de seleção podem ser confundidas com níveis de seleção, algo profundamente debatido na Biologia Evolutiva. No postulado de Darwin (2003), sub-populações competem por recursos e são selecionadas pelo ambiente ao longo de gerações. Nesse aspecto, a seleção ocorreria em nível populacional, portanto.

Pode-se dizer que o início do debate sobre os níveis de seleção também transpassa a questão das características adquiridas, tão lembrada nos trabalhos de Lamarck, e ainda presente no de Darwin como *força do hábito*. Nesse sentido, foi Weismann (1889) quem diferenciou as células somáticas dos gametas.

Admitiu-se que há uma seleção natural e essa modela as populações, mas o mecanismo que ocorre entre as linhagens celulares somáticas a partir de interações ambientais não é herdável entre gerações de indivíduos (WEINSMANN, 1889). O autor classificou a seleção em três níveis: pessoal (entre os grupos de organismos), histonal (entre os grupos de células ou tecidos de um organismo) e germinal (entre as frações que constituem o plasma germinativo) (WEINSMANN, 1904).

Nesse ínterim, Hamilton (1964a) modelou um valor adaptativo inclusivo (*inclusive fitness*) por meio de um cálculo de semelhança gênica entre organismos baseando-se no coeficiente de endogamia de Wright (1922). Os indivíduos tenderiam a maximizar esse parâmetro, mesmo em atitudes adaptativamente desvantajosas de forma individual, implicando em restrições no comportamento competitivo e em possibilidade de auto-sacrifícios limitados.

Um segundo artigo (HAMILTON, 1964b) aplicou o modelo descrito para explicar princípios biológicos gerais de evolução social. Advogou-se a respeito das debilidades em que se utilizava o valor adaptativo, não bem definido, do Teorema Fundamental da Seleção Natural de Fisher (1930) ao mecanismo de altruísmo de Haldane (1955), que não considerava, dentre outros aspectos, a diferença de probabilidade de transmissão de um alelo entre indivíduos de diferentes idades. Hamilton (1964b) descreveu que a aplicação do modelo considerava a semelhança gênica e a adaptação (inclusive geracional) para o cálculo referente à perda ou não de um gene.

A partir da teoria proposta por Hamilton, alguns autores consideraram que os comportamentos biológicos poderiam ser produto da maximização pela multiplicação gênica como um todo. Essa generalização levou à consideração de que os genes seriam, na realidade,

as unidades nas quais opera a seleção natural, cuja visão foi popularizada como *hipótese do gene egoísta* por uma publicação de divulgação científica (DAWKINS, 1976).

A ideia central descrita pode ser encontrada, ainda que de forma preliminar, no trabalho de Williams (1966), o qual defende que os genes são selecionados com base em sua eficiência de produzir organismos com elevado valor adaptativo. A hipótese descrita por Trivers (1974) e, posteriormente expandida por Dawkins (1976), corrobora essa ideia com argumentações etológicas.

Por fim, Vrba e Gould (1986) sustentaram que a hierarquia de organização da vida é uma propriedade da natureza, e não um esquema de organização conceitual, e haveria a necessidade de separar a classificação evolutiva e o processo real hierárquico. A seleção poderia ocorrer tanto no nível ecológico, como individual e molecular de forma concomitante para diferentes características. Foram citados exemplos de cada nível, como a seleção de elementos repetitivos (seleção gênica direta), a seleção individual (seleção fenotípica de organismos) e a seleção de espécies (sob conceituação ecológica).

Gould (1999) continuou tal raciocínio, argumentando que duas linhas de pensamento se despontavam: o reconhecimento de que interagentes, não replicadores, constituíam a unidade causal da seleção; e o reconhecimento de que interagentes são *indivíduos darwinianos* e podem permear vários níveis de organização. Essas acepções culminaram em uma rica teoria hierárquica da seleção, em contraste com a própria ênfase de Darwin em nível organizativo.

2.4.2 Herança

Adicionalmente, é relevante discutir os mecanismos de herança que permeiam as diferentes formas de seleção. Relevante ponderar que tais mecanismos influenciam tanto os componentes genéticos da variação quanto seu manejo, além de serem alterados pelo modo de determinação do sexo e a depender da espécie, incluindo questões de ploidia.

Considerando os mecanismos alternativos de herança, essa pode ser classificada em genética ou epigenética, citoplasmática ou nuclear (BIRKY JUNIOR, 2001). Para fins da proposta tratada, considera-se somente a herança clássica, que pode ocorrer em três diferentes níveis, todos com implicações práticas sob os modelos estatísticos.

Primeiramente, as características podem ser tipificadas em uni ou poligênicas, qualitativas ou quantitativas. No último caso, há situações de epistasia e pleiotropia, as quais, sob modelagem estatística, devem considerar parâmetros específicos e suas co-variáveis

(BARTON & KEIGHTLEY, 2002). Também são relevantes discussões relativas ao nível e à natureza de dominância da característica.

Finalmente, com objetivo de investigação é relevante compreender a natureza cromossomal e hormonal da característica, especialmente se considerados modelos de componentes de seleção natural e sexual. Em tal âmbito, as características podem ser classificadas em autossômicas ou sexuais, com as primeiras apresentando influência ou não pelo sexo a partir de questões hormonais. Uma característica sexual, por sua vez, pode ser nomeada como ligada ao sexo (cromossomo X em mamíferos, por exemplo) ou restrita ao sexo (cromossomo Y em mamíferos, por exemplo) (MORGAN, 1914).

Mais especificamente em relação aos caracteres sexuais secundários, seu desenvolvimento quase sempre está circunscrito à fase reprodutiva (LANDE, 1980). No caso dos mamíferos, é sabido que características relacionadas à masculinidade estão sobretudo associadas a genes do cromossomo Y (JOST, 1970). Assim, quando não restritos ao sexo, tais caracteres são influenciados por esse, normalmente só se desenvolvendo plenamente na fase adulta e nesse sexo, dado o custo de viabilidade da seleção sexual (WINEMILLER, 1992).

2.5 Componentes de seleção e evolução adaptativa

2.5.1 Decomposição clássica da seleção e deduções iniciais

Posta toda a questão de componentes de seleção, suas implicações evolutivas e áreas de estudo relacionadas, intenta-se o desenvolvimento de um modelo que possa ser útil e de aplicações variadas em Biologia Evolutiva. Nesse contexto, é relevante a adoção de modelos estatísticos em Genética Quantitativa utilizados no melhoramento genético de plantas e animais.

Segundo Kruuk (2004), a aplicação do *modelo animal* para estimativas de parâmetros genéticos em populações naturais auxiliaria a explicar seu comportamento evolutivo, bem como poderia abrir caminho a entender: (1) o que mantém a variação genética para características fenotípicas em face à erosão devido a pressões seletivas e (2) o porquê raramente se vê a resposta micro-evolucionária à seleção conforme esperado nas predições teóricas. Adicionalmente, é útil realizar a questão inversa: utilizar conhecimento da Biologia Evolutiva em populações naturais em estudos relacionados a programas de melhoramento genético.

Segundo Fisher (1930), a taxa de mudança do vigor adaptativo (W) de uma população é igual à variação genética aditiva. Em conformidade ao *Teorema Fundamental da Seleção*

Natural (FISHER, 1930), uma população em equilíbrio não possui variação genética aditiva no vigor adaptativo. Assim, reafirma-se o postulado da oportunidade de seleção (I) se referir à variância do vigor adaptativo (CROW, 1958):

$$I = \sigma_w^2 = \frac{I}{n} \cdot \sum_i^n (W^2 - I) = \frac{W}{n} - I$$

para fins de representação, utiliza-se o vigor adaptativo com letra maiúscula (W) para se referir à medida absoluta, correspondente a um valor individual de taxa reprodutiva ou à média [sub]populacional; e utiliza-se o vigor adaptativo com letra minúscula (w) para se referir à medida relativa, correspondente ao vigor adaptativo individual pela média [sub]populacional ou a média do vigor adaptativo sub-populacional pela média populacional.

Hosken & House (2011) observam que a rede de seleção é frequentemente complexa em casos que incluem a seleção sexual e que seu comportamento, assim como a separação de seus componentes, é algo que remonta à Teoria Sintética da Evolução. Nesse contexto, Trivers e Fisher notaram a dificuldade de separar os efeitos da seleção natural da seleção sexual, a qual seria mais forte nos machos pelo fato de seu vigor adaptativo ser limitado pelo acesso às fêmeas, frequentemente.

As origens da seleção sexual foram objeto de diversas hipóteses, sendo mais evidentes quando relacionadas à disputa armada ou à migração. Em relação à preferência subjetiva, postulou-se inicialmente a *hipótese do filho atraente*, a qual denota uma preferência arbitrária favorecida pela deriva genética (WEATHERHEAD & ROBERTSON, 1979), e a *hipótese dos bons genes*, cuja beleza denota metabolismo mais eficiente. A última questão relaciona-se à aptidão média superior, considerando a provável desvantagem da ornamentação, sendo concordante com o princípio do *handicap*, proposto por Fisher e Zahari (ESHEL *et al.*, 2000).

Ainda, Abraham (1998) postulou um conceito de seleção sexual em nível populacional, denominado *hipótese da sabotagem da fêmea*. Nessa, as fêmeas possuiriam preferência por machos com características que colocassem a vida em risco (como maior agressividade e ornamentos exagerados), de maneira a haver a tendência à morte dos últimos, os quais, não assistindo a prole após a reprodução, somente consumiriam recursos da população.

Entendeu-se que um caráter poderia ser inicialmente favorecido pela seleção natural e, aleatoriamente, apresentar alta correlação com aptidão relativa à conquista sexual. Assim,

haveria acúmulo da atração do sexo oposto juntamente à maior aptidão da prole, ocorrendo um reforço mútuo e contínuo da aptidão à sobrevivência com a preferência sexual - isto é, da seleção natural com a seleção sexual - até um ponto em que o exagero do caráter não mais lhe renderia maior viabilidade. Contudo, tendo a preferência do sexo oposto sido igualmente exagerada, haveria uma seleção descompensada em detrimento da menor aptidão vital, apresentando tais seleções sentidos diferentes, até um ponto ótimo em que a seleção natural refreasse a seleção sexual (FISHER, 1930).

Essa hipótese postulava que os dois componentes de seleção poderiam coexistir em sentidos e direções convergentes ou divergentes a depender do momento histórico do desenvolvimento do caráter. Lande (1981) modelou tal constatação, obtendo resultados satisfatórios, a partir de um diagrama da evolução real do caráter com a evolução intentada do caráter da fêmea. Produziu-se uma representação a partir dos dois tipos de seleção e sua correlação (Fig. 2.4).

O modelo incipiente foi melhor desenvolvido a partir do trabalho teórico de Lande & Arnold (1983) com dados empíricos. Considerando o postulado de Pearson (1903), os autores mostraram que a estatística multivariada poderia ser utilizada para resolver os efeitos diretos e indiretos da seleção, determinando quais características de um conjunto correlato eram o foco da seleção direta. Em suas palavras “*o fato essencial é que a seleção e a adaptação podem ser medidas*”.

Sendo (1) o diferencial de seleção (Δs) equivalente à mudança média induzida dentro de uma geração por seleção direcional - S para Lande & Arnold (1983) - ou ainda, a covariância entre o vigor adaptativo relativo e o valor de um loco de características quantitativas (QTL's); e (2) o gradiente de seleção (Δz) ser definido com a regressão parcial (taxa relativa) do S sobre um caráter que apresenta correlação com outro selecionado (LANDE, 1979), tem-se que o último corresponde à força daquela seleção sobre o caráter. Assim, Arnold & Wade (1984a) desenvolveram um modelo para episódios de seleção direcional, definindo-se tais episódios como segmentos do Δz em um ciclo vital.

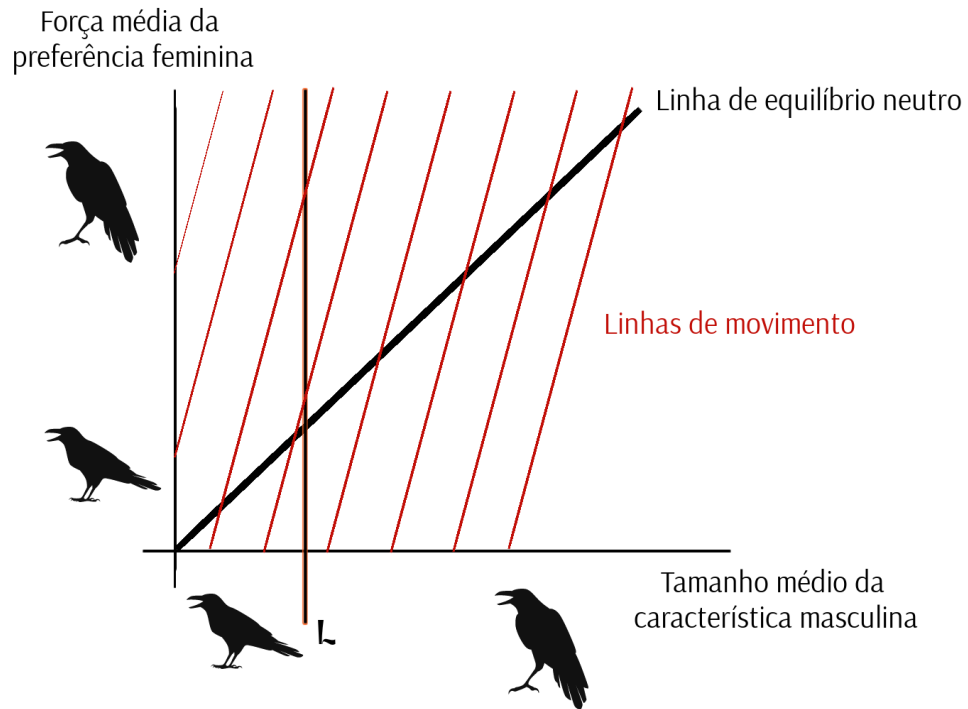


Figura 2.4 - Diagrama de Lande (1981) com base no processo descrito por Fisher (1930). Cada linha colorida (*linha de movimento*) é fixa em um coeficiente angular próprio relativo ao descompensamento observado a favor da seleção sexual, manifestando as trajetórias evolucionárias de cada população (movimento histórico evolutivo), diferindo em ponto de partida determinado pela correlação do caráter masculino com a preferência da fêmea. O eixo das abscissas apresenta denominação *tamanho médio do caráter masculino* e corresponde em seu limite à ação pura da seleção natural; o eixo das ordenadas apresenta denominação *crescimento do tamanho médio a partir da preferência da fêmea* e corresponde em seu limite à ação pura da seleção sexual; e a linha média é denominada *linha de equilíbrio neutro*. L é o ponto no eixo x no qual a seleção natural passa a limitar o crescimento do caráter, de maneira que, quando $x > L$, há seleção descompensada. O exemplo utilizado ilustrativamente é o clássico tamanho da cauda de uma ave. Adptado de Hosken & House (2011).

Utiliza-se a equação de Lande (1979), em que:

$$\Delta z = G \cdot P^{-1} \cdot S$$

$$\text{ou ainda, } \Delta z = G \cdot P^{-1} \cdot \Delta s$$

sendo G a matriz de valores genotípicos e P a matriz de valores fenotípicos.

Tal modelo corresponde aos de Genética Quantitativa usualmente utilizados em melhoramento genético, com Δz equivalente à resposta com seleção (R_s) ou ganho de seleção,

G equivalente à variabilidade genética ou à variância genética (σ_g^2), ou ainda à variância genética aditiva (σ_a^2), e P equivalente à variância fenotípica (σ_p^2). Sendo β o vetor de gradientes de seleção, tem-se que

$$\Delta z = Rs = G \cdot \beta = \sigma_g^2 \cdot \beta \quad (a)$$

$$\text{ou } Rs = \sigma_a^2 \cdot \beta$$

Segundo Lande (1979), o gradiente de seleção para z é equivalente à função marginal de W com respeito à média de z , isto é, β equivale à derivada parcial de W médio com respeito à média do caráter. Útil dizer que derivada parcial é conceituada como a derivada de uma única variável de uma função multivariada, mantendo-se todas as outras constantes.

Sendo a herdabilidade a contribuição genética relativa à variação fenotípica de um caráter, descreve-a em sentido amplo (todo o componente genético) - H^2 - ou somente em sentido restrito (somente componente genético aditivo) - h^2 (NYQUIST, 1991):

$$H^2 = \frac{\sigma_g^2}{\sigma_p^2} = \frac{\sigma_g^2}{\sigma_g^2 + \sigma_e^2}$$

$$h^2 = \frac{\sigma_a^2}{\sigma_p^2} = \frac{\sigma_a^2}{\sigma_g^2 + \sigma_e^2} = \frac{\sigma_a^2}{\sigma_a^2 + \sigma_d^2 + \sigma_e^2}$$

sendo σ_e^2 a variância ambiental, a qual compõe a σ_p^2 juntamente à σ_g^2 , sendo essa última decomposta em σ_a^2 - variância genética aditiva (contribuição aditiva de cada alelo) - e σ_d^2 - variância genética não-aditiva (contribuição da interação alélica), incluindo pleiotropia, epistasia e, sobretudo, dominância. Relevante ponderar que a σ_e^2 pode ainda ser decomposta em variação sob ambiente permanente e ambiente temporário.

Como não há estimativas de dominância no modelo, mas somente o uso da genética aditiva, utiliza-se somente a fórmula de herdabilidade em sentido estrito. Nesse aspecto, como observado por Nyquist (1991),

$$Rs = \Delta s \cdot h^2 \quad (b)$$

Estimando-se um gradiente de seleção com base nas correlações, deduz-se um β em sentido de $f(wx) = \frac{l}{n} \cdot \sum_i^n (r_{xi,wi}^2)$, chegando-se a:

$$\beta = \frac{\Delta z}{\sigma_p^2} \quad (c)$$

Ainda, há a intensidade de seleção (i), que pode ser definida como a força da seleção praticada, isto é, a taxa relativa do diferencial de seleção perante à variabilidade fenotípica. A última medida é realizada em desvio-padrão a fim de permitir a pronta comparação entre numerador e denominador na razão, sendo simplesmente o quociente entre β e σ_p :

$$i = \frac{\Delta s}{\sigma_p^2} \quad (d)$$

Tal dedução complementa o trabalho já desenvolvido por Arnold & Wade (1984a). Os autores aplicaram tais estatísticas em uma análise de múltiplos episódios de populações naturais de anfíbios, répteis e insetos (ARNOLD & WADE, 1984b). Nesse estudo mostrou-se a possibilidade de se desenvolver um trabalho real com componentes de seleção, com diversas considerações sobre ensaios longitudinais e transversais, medidas do vigor adaptativo e da preferência sexual e distribuição de dados.

Sob esse último aspecto, é relevante a constatação de Wright (1968), do vigor adaptativo e seus componentes usualmente exibirem saídas conspícuas à normalidade, ou seja, W nem sempre se ajustar à distribuição normal. Ensaios transversais foram considerados importantes para o avanço das investigações, com relevância para as medidas de vigor adaptativo diferencial ao longo da vida e de aumento da acurácia de aferição de fecundidade e viabilidade (ARNOLD & WADE, 1984b).

Propôs-se uma análise seletiva conforme a limitação dos dados em quatro estágios. A expansão do modelo de componentes de seleção deve se iniciar com mensurações eficazes do vigor adaptativo, o qual é associativo a caracteres morfológicos, fisiológicos e desenvolvimentais, com destaque para aqueles relativos à expectativa de vida individual, à fecundidade (e fertilidade), ao sucesso reprodutivo e ao cuidado parental (ARNOLD & WADE, 1984b). Tratou-se de uma original modelagem estatística, recapitulando-se Christiansen & Frydenberg (1973), que realizaram a implementação de testes sequenciais

envolvendo máxima verossimilhança para estimar a seleção gamética, a seleção sexual e a seleção de viabilidade.

Novo nível considera a possibilidade de caracteres não hipotetizados apresentarem correlação significativamente forte com caracteres mensurados, de maneira a difundir a resposta com seleção, sendo uma saída o uso de ensaios alternativos e o aumento no número de caracteres aferidos. Contudo, tal aumento, assim como a correlação muito alta, acaba por dificultar a estimativa de *caminho* da evolução em um sentido e, portanto, de gradientes de seleção, sendo soluções análises de agrupamento ou análises prévias para filtragem de caracteres (ARNOLD & WADE, 1984b).

Por fim, é desejável, quando possível, a aplicação de um vetor combinado de seleção - ou índice de características - o qual pode ser definido em termos da oportunidade de seleção (ARNOLD & WADE, 1983):

$$I = \beta^T \cdot Z = \sum_{i=1}^n (\beta_i - Z_i)$$

ou, sob os parâmetros adotado acima usuais em genética quantitativa, originalmente chega-se a:

$$I = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\Delta S}{\sigma_{pi}^2} - R S_i \right)$$

2.5.2 Desenvolvimento original de decomposição seletiva

Posta a teoria e aplicação incipientemente estabelecida na literatura, bem como seus paralelos fundamentais, desenvolve-se a partir de (d):

$$i = \frac{\Delta S}{\sigma_p^2} \cdot \sigma_p \quad (e)$$

Por (c) e (e), tem-se que:

$$i = \beta \cdot \sigma_p$$

ou $\beta = \frac{i}{\sigma_p} \quad (f)$

Assim, por (a) e (f), chega-se a:

$$Rs = \frac{i}{\sigma_p} = \sigma_a^2 \quad (g)$$

Finalmente, sendo (b) e (g) ambas equações de Rs , sua igualdade produz:

$$\Delta z \cdot h^2 = \frac{i}{\sigma_p} \cdot \sigma_a^2$$

$$\text{ou } Rs = \Delta z \cdot h^2 = i \cdot \frac{1}{\sigma_p} \cdot \sigma_a^2$$

$$\text{ou ainda, } Rs = i \cdot \frac{1}{\sigma_p} \cdot \frac{\sigma_p}{\sigma_p} \cdot \sigma_a^2 = i \cdot \sigma_p \cdot \frac{\sigma_a^2}{\sigma_p^2}$$

Logo, chega-se à *equação fundamental*:

$$Rs = i \cdot h^2 \cdot \sigma_p \quad (h)$$

A equação desenvolvida permite, a partir de uma história evolutiva, estimar uma função específica para cada caso. A somatória de tais funções adaptativas produz o gráfico final de resposta com seleção, a qual é equivalente à integral da oportunidade de seleção, por sua vez correspondente ao próprio panorama adaptativo. Assim,

$$Rs = \int_0^t \frac{\sigma_w^2}{\sigma_p^2}, \quad (i)$$

produzindo a função tridimensional que a própria superfície adaptativa forma, sendo t o momento mensurado em todo curso evolutivo.

A partir do panorama adaptativo modelado por Lande & Arnold (1983), tem-se que a superfície adaptativa é definida como:

$$\text{Superfície adaptativa} = \int_0^t p(z) \frac{\partial W(z)}{\partial(z)} d(z)$$

Ora, considerando a resposta com seleção e a nomenclatura dos parâmetros utilizados, tem-se que:

$$\text{Superfície adaptativa} = \int_0^t p(Rs) \frac{\partial W(Rs)}{\partial (\sigma_g^2)} d(\sigma_g^2)$$

Fica estabelecida uma correspondência entre oportunidade de seleção (I) e demais caracteres da resposta com seleção (Rs). Essa correspondência traduz a relação do vigor adaptativo (W) com tais caracteres e, principalmente, de W em função de Rs , possibilitando mensurar a superfície adaptativa.

Observa-se o desenvolvimento de um panorama tridimensional que expande o diagrama de Lande (1981). Além dos eixos relativos à seleção natural e sexual, há um eixo de possibilidades e correlações, de maneira ao modelo proposto compilar estaticamente as diferentes formas de seleção e suas possibilidades. Nesse caminho, o panorama adaptativo é a extrapolação natural, com *trade-offs* e convergências dentro de cada tipo de seleção.

2.5.3 Uso de dados genômicos

É evidente que toda a modelagem aqui descrita diz respeito a valores genéticos preditos por parâmetros quantitativos de mensurações fenotípicas, não ocorrendo a inclusão de dados genômicos. Contudo, as predições históricas, bem como as originalmente desenvolvidas, continuam perfeitamente válidas, possuindo a genética molecular o potencial de melhorar a acurácia de tais componentes, bem como explorar uma nova dimensão desses estudos.

Nesse aspecto, considerando as estimativas populacionais descritas anteriormente para dados moleculares, recapitula-se a mutação enquanto evento sistemático, embora sem previsibilidade e orientação. A deriva genética e a migração, por sua vez, diferem daquela por a primeira ser um evento dispersivo, dependente da variação, enquanto a segunda ser sistematicamente orientada. Em semelhança, todas essas forças possuem distribuição equitativa no genoma (BAMSHAD & WOODING, 2003).

Sendo a seleção a força diferenciável, abordagens relativas à variabilidade diferencial são úteis, conforme já mencionado. De acordo com a própria citação de Arnold & Wade (1984a), a correlação é produto de pleiotropia e/ou de desequilíbrio de ligação (*linkage disequilibrium* - LD). A primeira questão pode dizer respeito a genes policistrônicos ou cuja proteína codificada está envolvida em diversas rotas metabólicas e, portanto, modulando diversas características.

A segunda citação refere-se a alelos cuja segregação desvia da II Lei de Mendel (*Lei da segregação dos fatores*), ou seja, do princípio da segregação independente. Tal questão se deve à ligação física, bem como elementos móveis, sendo preponderante a proximidade cromossomal e regiões com menor frequência de recombinação (ZHU *et al.*, 2014; CHEBIB & GUILLAUME, 2021). A existência de tais regiões genômicas com baixa recombinação forma o que se conhece como haplótipos, devendo-se a possível relação molecular estabelecida entre alelos (BAMSHAD & WOODING, 2003).

Com efeito, β , LD e a ocorrência de haplótipos são conceitualmente relacionados. Uma vez que denotam uma somatória de episódios de seleção, é possível realizar sua decomposição no mesmo sentido ao trabalhado anteriormente. O uso de abordagens como assinaturas de seleção é um método efetivo para identificar tal força em campo genômico, com aplicações variáveis (NIELSEN, 2005) e partindo da premissa que a variação diferencial daqueles locos não é estocástica.

A união dos conceitos de assinaturas de seleção e seus componentes natural e sexual foi realizada originalmente por Flanagan & Jones (2015) a partir de simulações computacionais e a metodologia de assinatura de seleção. Foi utilizada uma abordagem computacional a partir do uso do índice de fixação de Wright (*Fst*) (WRIGHT, 1949). Esse parâmetro compara a proporção da variação da frequência alélica entre duas populações, sendo zero quando as frequências são iguais e um quando a variação é máxima.

O estudo requereu uma amostra pareada de adultos e descendentes, com gerações representativas de marcadores moleculares - no caso, polimorfismos de nucleotídeo único (SNP's) e uso de sequenciamento RAD-seq - de maneira que uma análise com modelo de seleção genômica ampla (*genome-wide selection* - GWS) dos componentes de seleção utilizaria a fração de frequências alélicas uniformes. Ao fim, os autores apresentaram sugestões para trabalhos do gênero com populações selvagens, tais como (1) a necessidade de se conhecer a arquitetura genética, determinando a habilidade de aferir seleção; (2) a presença detectável de caracteres sexuais secundários bem desenvolvidos (ou seja, forte seleção sexual até o momento); (3) hábitos populacionais significativamente sociais e comunitários (maior força da seleção e tamanho populacional); e (4) a não necessidade de haver identificações prévias exatas relativas aos locos sob seleção em relação àquela característica (FLANAGAN & JONES, 2015).

A aferição prática de tais simulações foi realizada com peixe-cachimbo do Golfo (*Syngnathus scovelli* Evermann & Kendall), o qual foi escolhido dado seu hábito de

permanência em vasta área com descontinuidade de águas rasas, gravidez masculina (papel sexual invertido) e baixa capacidade de dispersão dos juvenis. Realizou-se uma compilação de análises morfológicas, geográficas, genômicas (*Fst*) e de estrutura populacional. Houve evidência de isolamento por distância, adaptação local, variação fenotípica e ação da seleção natural e sexual (a última somente detectada nas fêmeas), com todas as características contribuindo para a diferenciação populacional (FLANAGAN et al., 2016).

Apesar das limitações - como a necessidade de ao menos um componente de seleção conhecidamente forte e de se coletar a prole com os pais - tanto o método realizado por Flanagan & Jones (2015), como um análogo com máxima verossimilhança realizado por Monnahan et al. (2015), demonstram a possibilidade de se trabalhar tal assunto no campo genômico a partir de dados de sequenciamento de nova geração (NGS). O outro estudo citado, mesmo não tendo trabalhado com seleção sexual, realizou estimativas de componentes de seleção na espécie vegetal *Mimulus guttatus* (Fisch) Nesom.

Ainda, um novo estudo com peixe-cachimbo foi desenvolvido sob abordagem comparativa entre macho e fêmea e entre gerações. Seus resultados mostraram forte seleção sexual sobre as fêmeas e sua ausência nos machos, corroborando a aplicabilidade do modelo proposto. Utilizou-se o *Fst* em esquema de máxima verossimilhança, com um rico modelo de contrastes populacionais abordado pelos autores, considerando seleção gamética, seleção sexual e seleção de viabilidade (FLANAGAN & JONES, 2017)

2.5.4 Síntese e conclusão

Com abrangência clássica ou molecular e sob diferentes óticas de componentes de seleção, o foco da discussão permanece o mesmo. Ora, estabelecidas semelhanças entre seleção sexual e seleção artificial, a presente proposta não inova em simplesmente realizar o desenvolvimento de um modelo de forma original, mas de o aplicar a populações artificiais. Todos os trabalhos descritos nesse último íterim tratam somente de seleção natural e seleção sexual.

Como observado desde Fisher (1930) até o trabalho de Flanagan & Jones (2015), toda vez em que W é maior do que zero em um caráter sexual secundário, há uma tendência a favorecer a seleção sexual, havendo seleção concordante. Quando há prejuízo no desenvolvimento do caráter, a seleção passa a ser concorrente. Igual processo pode ocorrer para a seleção artificial, com o adendo de a escolha humana poder provocar seleção concorrente desde o início do melhoramento genético.

No que se refere ao último aspecto, os modelos de melhoramento usualmente não consideram a seleção natural, apresentando-na como resíduo. O trabalho aqui desenvolvido tem como principal mérito esclarecer essa questão e, além de eventualmente possibilitar possível aperfeiçoamento na modelagem usada por melhoristas, possibilita estimar de forma mais completa a história evolutiva de uma dada população artificial.

Importante considerar que ambas seleções - sexual e artificial - apresentam intensidade e conseqüente resposta com comportamento descompensado em relação à seleção natural e podem ser estimados por análises semelhantes, diferindo quanto ao caráter, à população e à sua forma de mensuração. Ambas apresentam histórico evolutivo modelável por panoramas adaptativos e suas respectivas superfícies, caso a caso.

Retoma-se, então, a discussão inicialmente proposta, sob uma compilação do processo evolutivo, genericamente para diferentes histórias. A superfície adaptativa é uma sobreposição dinâmica, abarcando a inicialmente proposta *evolução discricionária*, fornecendo os modelos estáticos os padrões e os modelos dinâmicos as variações nos padrões.

Finalmente, retomando a visão holística da Evolução e as formas de equilíbrio, compreende-se:

- (1) Há equilíbrio estável - de convergência permanente - quando modelados os episódios de seleção de maneira isolada, pressupondo as interações de seleção natural com seleção sexual e/ou artificial;
- (2) Há equilíbrio instável - de divergência permanente - quando há alteração na direção da rede de seleção, pressupondo alteração ambiental longa e disruptiva o suficiente, a se incluir o início de programas de melhoramento genético [com objetivo diverso];
- (3) Há equilíbrio neutro - sem convergência ou divergência - quando há evolução neutra ou mera indução ambiental.

2.6 Aspectos econômicos relevantes

2.6.1 Introdução

A interface entre Ciências Sociais e Ciências Naturais tem sido uma latente revolução na busca de soluções comuns entre diversas áreas do conhecimento. Explicitando dois casos: a união da Ecologia com a Economia e da Genética com a Sociologia e a Psicologia. No primeiro exemplo, chegando a formar o que se conhece como *Econologia*, as duas ciências

apresentam semelhanças nos objetos de estudo e abordagem metodológica, passando por tópicos análogos como população, equilíbrio, trocas, desenvolvimento e política (LABONTÈ, 1991).

Considerando que a Biologia Evolutiva trabalha com conceitos populacionais da Ecologia e da Genética, a interface com a Economia da primeira disciplina torna-se evidente. Na mesma linha, conforme observado anteriormente, foram debatidas questões genéticas moleculares e etológicas (WILLIAMS, 1966; TRIVERS, 1974; DAWKINS, 1976), chegando-se à ideia de sociobiologia por Wilson (1975).

Explicitamente, Becker (1976) aplicou conceitos econômicos para explicar determinados comportamentos sociais em animais. Tal questão procurou resolver o problema teórico central da sociobiologia: como o altruísmo, que reduziria o vigor adaptativo individual, possivelmente evoluiria pela seleção natural.

Conforme o conceito econômico de utilidade, produziu-se um modelo teórico cuja conclusão discordava da aceção de Wilson (1975). Nesse novo postulado, o altruísmo não necessariamente reduziria o *fitness*, o que se deveria ao seu efeito positivo sobre o comportamento de outrem. Dessa forma, a racionalidade de natureza individual (econômica) explicou a vantagem adaptativa do altruísmo, dispensando os modelos de seleção de grupo (BECKER, 1976).

Nesse ínterim, é possível realizar paralelos entre a racionalidade econômica e a racionalidade biológica. Os economistas trabalham com as preferências como mecanismos estáticos, deixando sua motivação para sociólogos, antropólogos e psicólogos. Os biólogos, por sua vez, trabalham tanto com as preferências como com as motivações, embora as últimas apresentem relações múltiplas.

A compreensão de que “*nada em biologia faz sentido, exceto à luz da evolução*” (DOBZHANSKY, 1964) é uma máxima que permeia esse modo de explicar o sistema biológico, sendo ainda necessário o entendimento da complexidade da gênese de diversos processos. À semelhança de Becker (1976), realiza-se uma analogia, apresentando anteriormente os conceitos econômicos clássicos a serem trabalhados.

2.6.2 Determinação do preço

Uma vez feito os paralelos entre Economia e Biologia Evolutiva, bem como modelos aplicados entre ambas áreas de conhecimento, é útil compreender melhor os conceitos da primeira ciência a fim de aplicá-los no modelo aqui desenvolvido. Assim como descrito,

questões psicológicas, antropológicas e sociológicas determinam preferências e tais preferências determinam propensões.

A somatória de demandas e de ofertas individuais em um determinado local e tempo específicos provocam, respectivamente, as funções finais de oferta e demanda. Considerando a escassez dos recursos, há uma quantidade desses em um modelo estático em que ambas funções são correspondentes. A monetarização dessa quantidade produz o preço e a respectiva quantidade derivada determina a produção e o consumo (HICKS, 1939).

Assim, o preço é uma informação do mercado e é subsídio da quantidade produzida e consumida (Fig. 2.5). Nesse aspecto, em uma economia pura de mercado, a alocação de recursos de aplicações menos para mais vantajosas é causa e consequência e leva a uma situação de equilíbrio estável (BRODY, 1987).

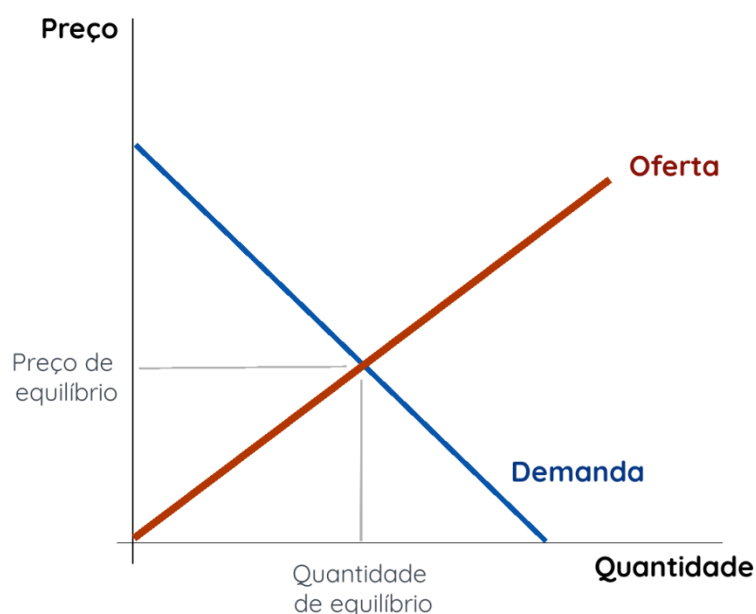


Figura 2.5 - Determinação do preço. A linha vermelha mostra a função de oferta e a linha azul a função de demanda para determinados espaço e tempo. Há preços em função das quantidades demandada e ofertada. A intersecção de ambas funções produz o preço de equilíbrio, correspondente ao preço praticado em uma concorrência perfeita.

Ora, é importante compreender que tal constatação é base da economia clássica (HICKS, 1939). Esse modelo estático apresenta variações em sua trajetória mediante variações envolvendo a oferta e/ou a demanda, considerando seus comportamentos inversos.

A demanda é, em conjunto, desejo e possibilidade de pagamento. As variações que envolvem os últimos podem significar variações na quantidade demandada - a quantidade requerida é inversamente proporcional ao preço - ou na própria demanda - a demanda altera-se de forma global, ou seja, para todos os preços. A primeira variante é ilustrada pela própria curva estática de demanda, enquanto a segunda pelo seu deslocamento (Fig. 2.6), o qual é basicamente causado por variações na renda dos consumidores, no preço dos bens relacionados e em fatores não-monetários (como questões sociais, culturais e tecnológicas) (JEVONS, 2013).

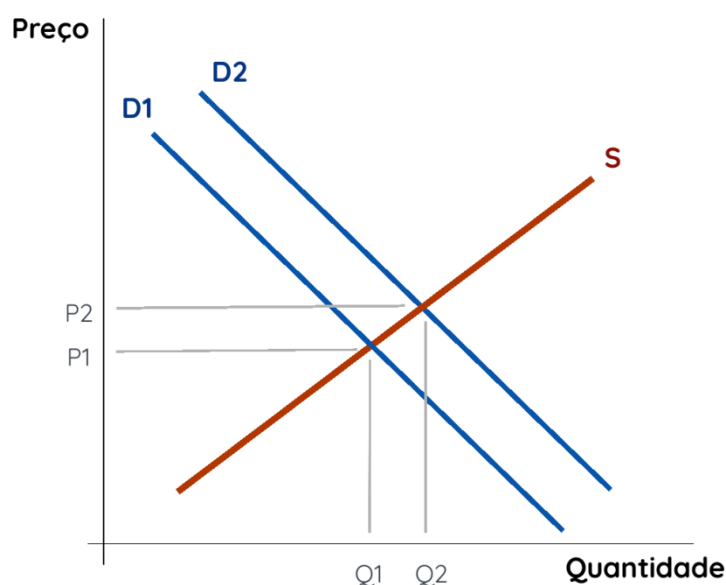


Figura 2.6 - Função de demanda e sua variação. Para uma função de oferta S , há funções de demanda D_1 e D_2 , de maneira que cada uma indica a variação na quantidade demandada Q para uma série de preços P . A variação na própria demanda é a alteração global de uma função para outra. No caso há aumento da demanda de D_1 para D_2 (aumento da quantidade Q_1 para Q_2), com conseqüente aumento do preço de P_1 para P_2 .

A oferta, por sua vez, apresenta comportamento inverso, mas com estrutura similar. Enquanto o preço ótimo é denominado preço máximo para demanda, na oferta o mesmo é denominado como preço mínimo, com a variação na quantidade ofertada diretamente proporcional ao preço, portanto (Fig. 2.7). Nesse caso, no que se refere aos fatores monetários, as variações na própria oferta devem-se ao preço dos fatores de produção e dos bens alternativos (HALL & HITCH, 1939).

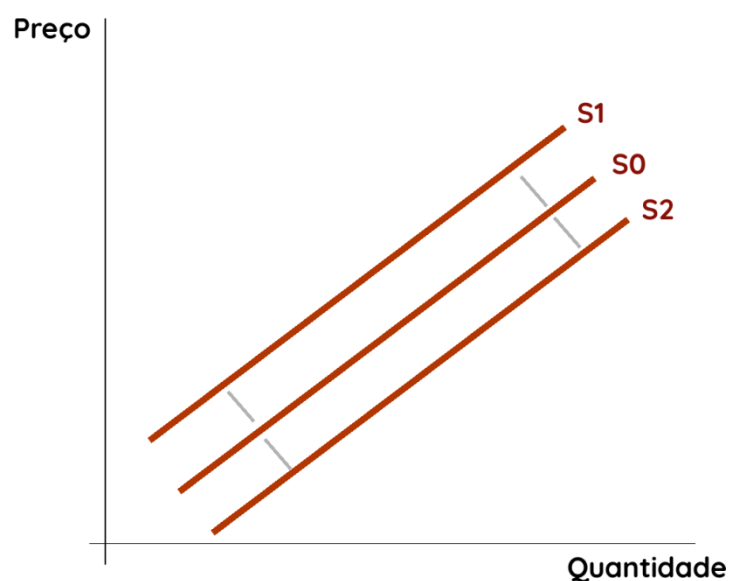


Figura 2.7 - Função de oferta e sua variação. Para uma dada demanda constante (função oculta), há funções de oferta S , de maneira que cada uma indica a variação na quantidade ofertada para uma série de preços. A variação na própria oferta é a alteração global de uma função para outra. No caso há diminuição da oferta de S_0 para S_1 e aumento da oferta de S_0 para S_2 , com consequentes aumento de preço na primeira situação e diminuição de preço na segunda.

2.6.3 Determinação da demanda

Compreende-se quais fatores determinam as variações nas quantidades demandada e ofertada e nas próprias funções de demanda e oferta, mas é necessário entender como se quantifica tais escolhas pelos produtores e pelos consumidores. Tal questão é possível de ser compreendida mediante medidas marginais, ou seja, relações de variação (BAUMOL, 2007).

Como assume Jevons (2013), “*a relação de trocas de quaisquer duas mercadorias é (...) a recíproca da seleção dos graus finais de utilidade das quantidades de mercadorias disponíveis para o consumo*”. Assim, no equilíbrio, as utilidades marginais serão proporcionais aos preços.

São efeitos que influenciam o estímulo ao consumo a renda e a substituição. O *efeito renda* explica que a variação específica do preço de um bem faz a renda de um consumidor tornar-se mais ou menos valiosa. Por sua vez, o *efeito substituição* explica que a variação do preço de um bem frente a seus bens substitutos modifica o consumo desse bem frente aos outros (JEVONS, 2013).

A combinação dos efeitos da renda e da substituição, em um manejo de desejo e possibilidade, traduz-se em utilidade do ponto de vista do bem. Tal utilidade é a combinação

de *infinitas* atribuições diferenciais de valor pelos agentes individuais do mercado consumidor (BAUMOL, 2007).

Utilidade, portanto, é uma atribuição integrada de valor e não deve ser confundida na Ciência Econômica com serventia. Assim, metais preciosos, os quais possibilitaram transações monetárias, dada sua constância de mineração, possuem utilidade superior a alimentos usualmente consumidos, de maneira a pressionarem a demanda (e, portanto, o preço), mesmo que os primeiros possuam serventia inferior aos últimos em diversas situações cotidianas, por exemplo.

Dados os efeitos da renda e da substituição, a utilidade total de um bem cresce de forma ascendente até um ponto máximo conforme o acúmulo daquele bem possibilite maior vantagem ao consumidor; ao passo que, a partir de tal ponto, há uma desaceleração nesse crescimento. Isto é, a partir de uma quantidade suficiente (*nível de subsistência*), quanto mais um consumidor possui de um bem, menos dá importância à unidade adicional daquele mesmo bem (JEVONS, 2013).

Em conclusão, a concepção de demanda advém da utilidade marginal (U_{Mg}), ou seja, a variação da utilidade total (ΔU_t) pela variação na quantidade consumida (Δq):

$$U_{Mg} = \frac{\Delta U_t}{\Delta q}$$

Considerando dois bens, a função da quantidade do primeiro em relação ao segundo na qual um consumidor pode adquirir em um determinado orçamento é denominada *linha de preços* ou *linha de orçamento*. Uma vez que as preferências dos bens não são iguais, uma real *linha de preços* seria medida apenas com quantidades de ambos os bens em que o consumidor fosse indiferente à combinação - função essa denominada *curva de indiferença* (JEVONS, 2013).

A *curva de indiferença* resolve parte do problema da aparente impossibilidade objetiva de medir a utilidade e sua variação é denominada taxa marginal de substituição (r_{MgSu}) (JEVONS, 2013), de maneira que, considerando o bem a e seu substituto b :

$$r_{MgSu(a,b)} = - \frac{\Delta b}{\Delta a}$$

O ponto em que uma *curva de indiferença* é tangente a uma *linha de preços* é a combinação de equilíbrio. Como cada *curva de indiferença* denota uma renda e um nível diferente de utilidade, duas curvas não se interceptam em nenhum ponto, de maneira que as combinações de equilíbrios de cada situação são divergentes entre si. A função que liga os pontos de equilíbrio descritos, considerando a variação no preço de um bem, mas mantendo-se a renda e o preço do outro bem constante, é denominada *curva de preço-consumo* (JEVONS, 2013).

Deduz-se, finalmente: (1) a *curva de preço-consumo* fornece a trajetória de utilidade quantificável para aquele bem frente a outro(s); e (2) uma função marginal é equivalente à derivada da função total. Logo, a função de demanda é a derivada da *curva de preço-consumo* (Fig. 2.8).

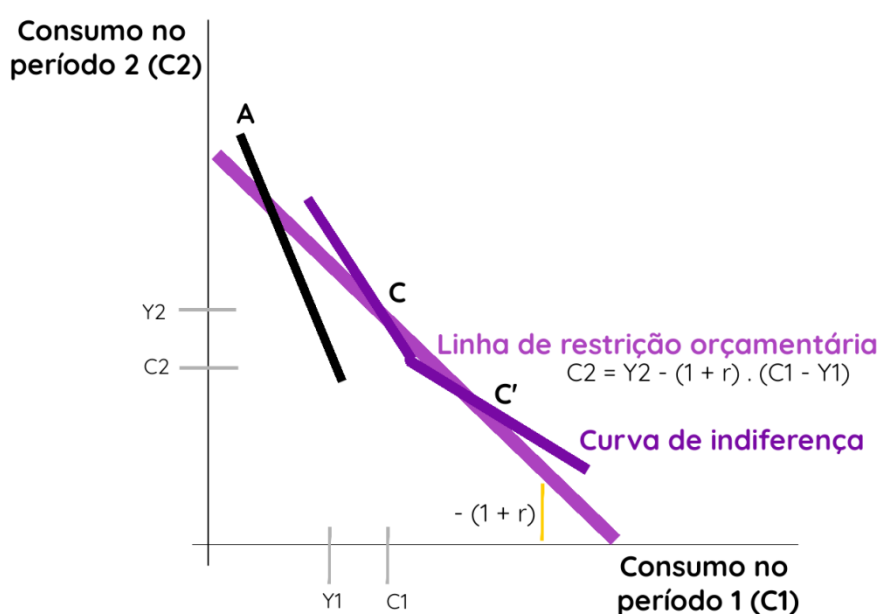


Figura 2.8 - Curvas de indiferença partindo do parâmetro de uma curva de restrição orçamentária (função média). As funções de indiferença denotam pontos de linhas de preços em que há indiferença entre consumir um bem ou outro para o consumidor. A função que liga as curvas de indiferença é denominada *curva de preço-consumo* e sua derivada produz uma função linear de demanda. Na figura há ilustração do consumo de dois períodos (1 e 2).

Deduzida a função de demanda, é conceitualmente e matematicamente possível atestar a validade de sua tendência decrescente. Sob o primeiro aspecto, o acúmulo de um dado bem, passado um ponto máximo (nível de subsistência), produz uma utilidade marginal decrescente. Sob o segundo aspecto, considerando a dedução sequencial da função final a

partir da taxa marginal de substituição, é evidente a tendência descrita dado que o coeficiente angular dessa relação é negativo. Tais explicações corroboram o comportamento observável de um mercado consumidor em retrain sua demanda mediante o aumento do preço (BRODY, 1987).

Essa linha de raciocínio marginalista é a base da determinação dos modelos clássicos de determinação da demanda. Contudo, Veblen (1899) foi um crítico da abrangência dessa explicação, compreendendo restrições à racionalidade econômica a partir de questões sociológicas. Segundo o autor, havia um *institucionalismo*, em que costumes e valores sociais eram institucionalizados em comportamentos a partir de padrões de raciocínio e ação. O enraizamento desses padrões explicava o fenômeno comportamental sob o qual toda a civilização material estava erigida.

Dessa forma, questões sociais poderiam explicar desvios comportamentais em relação à utilidade. De acordo com Veblen (1899), acima do nível de subsistência as pessoas integram uma dita *classe de lazer*, em que realizam o consumo ostensivo de um bem mais do que lhes seria útil. Esse fenômeno foi denominado *emulação pecuniária* e é explicado por estruturas de poder, em que pessoas podem comprar mais de um bem a preços mais altos do que a preços mais baixos a fim de impressionar outras pessoas.

2.6.4 Determinação da oferta

Considerando somente a racionalidade econômica, demonstrou-se que a demanda é determinada pela utilidade marginal. Por sua vez, a oferta é determinada por condições de produção, mediante efeitos de expansão de capital (aumento da força de trabalho) ou sua intensificação (aumento da produtividade). Posto um determinado desenvolvimento tecnológico e mercado consumidor, a produção total de um bem será a soma de produções individuais de tal bem, as quais são consequência de balanços contábeis racionais em um modelo de concorrência perfeita.

Sendo,

(1) $Lucro = Receita\ total - Custos$;

(2) Mediante o contínuo aumento da produtividade, há necessidade de investimento regularmente ao longo do tempo;

(3) O recurso é finito, de maneira que a propensão a consumir e a poupar são complementares;

(4) Consumo é compreendido enquanto equivalente aos gastos necessários à atividade produzida *per se*, enquanto investimento como custos necessários à manutenção da atividade produzida;

chega-se ao fato do lucro ser essencial ao investimento e, uma vez que o investimento também é custo essencial, lucro pode ser entendido como custo para fins contábeis. Assim, os custos de produção podem ser decompostos em *custos históricos* (ou *explícitos* ou *de desembolso*) - os quais são os custos efetivamente gastos; *custos de oportunidade* (ou *alternativos*) - os quais incluem custos não mensuráveis objetivamente, com destaque para a remuneração perdida pela não opção por uma atividade ou produção alternativa; e *lucro normal* - o qual é a remuneração mínima que um empregador espera obter para realizar a atividade empresarial (SKINNER, 1970).

Assim, deduzidos todos os casos de custos explícitos e ocultos mencionados, é necessário para a saúde financeira da empresa um balanço nulo ou, preferencialmente, positivo. O excedente deduzido do balanço positivo pode ser denominado *lucro econômico* (ou *puro*). Adicionalmente, a receita total nada mais é do que o produto entre a quantidade produzida e o preço unitário vendido (HALL & HITCH, 1939).

Logo:

$$\text{Lucro econômico} = \text{Receita total} - \text{Custos de produção}$$

ou

$$\begin{aligned} \text{Lucro econômico} = \\ (\text{Preço unitário} \cdot \text{quantidade}) - \\ (\text{Custos históricos} + \text{Custos alternativos} + \text{Lucro normal}) \end{aligned}$$

Dada a contabilidade clássica (HALL & HITCH, 1939; SKINNER, 1970), compreendeu-se o comportamento da função de produção. Essa é conceituada como a relação entre a quantidade de insumos que uma empresa utiliza e a quantidade correspondente de produto que resulta.

O comportamento descrito é similar ao observado para a *Lei de rendimentos decrescentes*, a qual pondera que o aumento da produtividade pressiona a função de demanda dos recursos, deslocando-a continuamente e provocando uma tendência decrescente

(RICARDO, 1815). Sua aplicação à *função de produção* pondera que o aumento da produtividade gera, de forma acumulada, aumento futuro nos custos de produção, limitando a lucratividade. Logicamente, postula-se a *Lei das proporções variáveis*, a qual explica que a produtividade de um fator variável simplesmente declina por motivos quantitativos (HALL & HITCH, 1939).

Ora, independentemente da natureza do custo, é possível decompor *Custo total* = *Custo fixo* + *Custo variável*. Se há tendência ao decréscimo da produtividade, há tendência ao aumento relativo do custo. De maneira auto-evidente, o custo fixo não apresenta variação, logo o custo total varia em função do custo variável, o qual apresenta propensão relativa a aumentar.

Para medir uma propensão relativa, considera-se a função marginal. Assim,

$$C_{Mg} = \frac{C_t}{\Delta q}$$

sendo C_{Mg} o custo marginal, C_t a variação no custo total e Δq , nesse caso, a variação na quantidade ofertada. Semelhantemente, sendo ΔC_v a variação no custo variável e ΔC_f a variação no custo fixo, chega-se:

$$C_{Mg} = \frac{\Delta C_v + \Delta C_f}{\Delta q} = \frac{\Delta C_v + 0}{\Delta q}$$

Assim,

$$C_{Mg} = \frac{\Delta C_v}{\Delta q}$$

Importante compreender que, em certa medida, no longo prazo todos os custos tornam-se relativos, mas isso não modifica a constatação descrita e a dedução final considerando um intervalo modelável (SKINNER, 1970).

Em uma situação ideal de concorrência perfeita, há completa homogeneidade de um dado bem entre empresas, número infinito de compradores e vendedores, ausência de discriminação, perfeita mobilidade de recursos e perfeito conhecimento dos preços e da quantidade de mercado. Nesse caso, o preço para um dado momento é único. Ainda,

inexistindo hiato temporal, o preço de mercado é igual ao preço real praticado (HALL & HITCH, 1939). Para fins realistas, tal preço único pode ser denominado *preço médio*.

Uma vez que a receita total simplesmente é o produto da quantidade pelo preço, se invariável o último fator, a receita varia exclusivamente em função da quantidade. Sendo a variação da quantidade unitária - seja discreta ou contínua - a função de receita é uma função linear.

O lucro econômico pode ser compreendido como a diferença entre a função de receita total pela função de custo total. Assim, a máxima lucratividade ocorre quando ambas as funções estão ao máximo distantes uma da outra. Essa situação ocorre no limite quando ambas funções são paralelas, isto é, apresentam o mesmo coeficiente angular.

Se os coeficientes angulares dessas funções são sua derivação, que, por sua vez, são suas funções marginais, chega-se ao *Princípio fundamental da maximização do lucro* (HALL & HITCH, 1939) (Fig. 2.9).

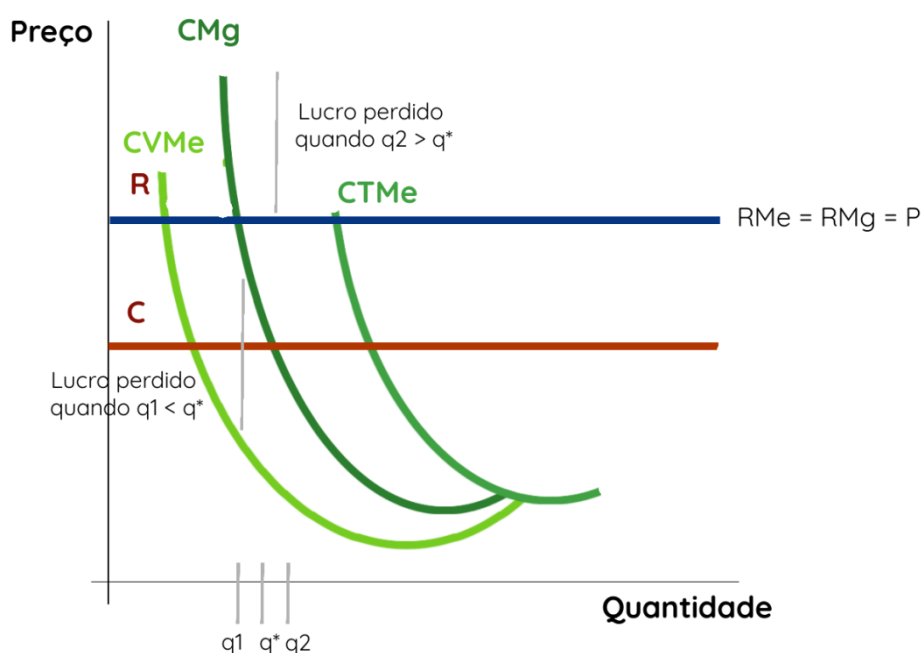


Figura 2.9 - Aferição gráfica de funções de custo e receita de preço (dólares por unidade) em função da quantidade q produzida que ilustra o *Princípio fundamental da maximização do lucro*. Há a presença de custo total médio (C_{tme}), custo variável médio (C_{vme}), custo marginal (C_{Mg}) e receita. A última é ajustada para o mesmo nível do custo marginal, de maneira que o valor dessa seja igual à receita média (R_{Me}), à receita marginal (R_{Mg}) e ao preço P . O preço praticado é P porque quando as medidas marginais são equivalentes, suas funções integrais são paralelas, isto é, há máxima diferença entre receita e custo e, portanto, máxima lucratividade.

Esse princípio é matematicamente expresso por

$$R_{Mg} = C_{Mg}$$

Uma vez que o custo variável da empresa relaciona-se à sua capacidade produtiva, cada firma em particular apresentará sua própria função de custo. Pelo custo marginal e pelo preço médio, a empresa irá chegar a uma quantidade ótima a ser produzida, correspondente ao ponto em que uma unidade adicional de produto não lhe acrescenta receita proporcional.

Por fim, como a quantidade ofertada nada mais é do que a soma de ofertas individuais, a função de oferta é simplesmente a consequência de todas as funções de custos marginais de todas as empresas.

Para a concorrência perfeita, extrapola-se a *Teorema do equilíbrio* (HALL & HITCH, 1939), em que:

$$R_{Mg} = C_{Mg} = p = R_{\mu} = C_{t\mu},$$

sendo p o preço praticado pelo mercado, R_{μ} a receita média e $C_{t\mu}$ o custo total médio.

Tal modelo é útil e apresenta o aparato fundamental aos demais modelos econômicos. Contudo, é relevante dizer que essa situação é demasiadamente irreal, mesmo quando consideradas modelagens razoavelmente ideais. Como principal razão está a impraticabilidade da concorrência perfeita mesmo sem distorções deliberadamente artificiais (como intervenções de agentes públicos) e a pressuposição geralmente explícita de uma demanda totalmente elástica.

Focando-se somente na primeira questão, em oposição à concorrência perfeita, há o monopólio (existência de apenas uma empresa) e o oligopólio (existência de poucas empresas). Há ainda a figura do monopsônio e do oligopsônio, quando a atividade mono ou oligopolista se deve ao comprador. Dentre as razões para as incongruências do modelo incluem-se o subsídio governamental, as discriminações não-econômicas e deficiências na mobilidade de recursos e de conhecimento (CHAMBERLIN, 1933).

Pondera-se que o monopólio absoluto é pouco presente em uma economia de mercado, pois frequentemente encontram-se substitutos próximos, produzindo um denominado

monopólio parcial (CHAMBERLIN, 1933). Porém, mesmo na primeira situação, o *Princípio fundamental da maximização do lucro* continua válido, variando somente suas derivações.

Uma vez que a demanda é suprida totalmente por uma só empresa em monopólio, dada que a *Lei das proporções variáveis* deve-se à limitação dos fatores de produção, aumentos na produção geram, nesse caso, aumentos nos custos mais rapidamente. Com efeito, não se aplica o *Teorema do equilíbrio*, com a inclinação da função de receita marginal maior do que a de receita média, de maneira que a primeira difira do preço unitário CHAMBERLIN, 1933).

A função de oferta não é extrapolada diretamente do custo marginal, portanto. Porém, dado que no longo prazo a contabilidade da empresa tende a ajustar a tendência rápida a não incorrer em prejuízo, há a tentativa constante de ajustar o preço para uma situação em que $R_{Mg} = C_{Mg}$ (CHAMBERLIN, 1933; HALL & HITCH, 1939).

Considerando, ainda, que o monopólio total não é uma situação comum e duradoura, mais realista é uma situação de concorrência imperfeita, considerando a limitação quantitativa de agentes no mercado e a praticamente impossibilidade de empresas diferentes ofertarem um produto homogêneo, seja em sua qualidade objetiva, seja em aspectos relativos a serviços, atributos sociais e culturais e diferenças espaciais e temporais, como descreveu Robinson (1933). O autor demonstrou que, mediante participação de número significativo de bens substitutos e empresas, tende-se a experimentar um lucro normal, aplicando-se razoavelmente o modelo de oferta proposto mediante ajustes situacionais.

2.6.5 Elasticidade

Finalmente, o parâmetro de elasticidade (e) é relevante para ajuste do modelo de oferta. Define-se tal conceito como a propensão de variar uma quantidade demandada ou ofertada (genericamente Δq) mediante variações no recurso, seja renda ou preço (genericamente Δp). A razão é expressa geralmente em porcentagem no numerador e no denominador a fim de possibilitar a pronta comparação entre ambos (MARSHALL, 1920). O mesmo poderia ser expresso em escala logarítmica.

$$e = \left(\frac{\Delta q}{q}\right) \cdot \left(\frac{\Delta p}{p}\right)^{-1} \text{ ou } e = \left(\frac{\% \Delta q}{\% \Delta p}\right)$$

Uma vez que demanda e oferta apresentam coeficientes angulares opostos, a elasticidade é negativa para demanda e positiva para oferta em uma dada direção e vice-versa, sendo comum o uso de tal parâmetro em módulo (MARSHALL, 1920).

Tipifica-se:

- (1) Situação perfeitamente elástica: $e = \infty$. Ocorre quando qualquer variação na renda de um agente ou no preço de um produto provoca a decisão positiva ou negativa no limite de consumi-lo ou produzi-lo.
- (2) Situação relativamente elástica: $1 < e < \infty$. Ocorre quando uma variação na renda de um agente ou no preço de um produto provoca aumento ou retração proporcionalmente maior em seu consumo ou produção
- (3) Situação unitariamente elástica: $e = 1$. Ocorre quando uma variação na renda de um agente ou no preço de um produto provoca aumento ou retração proporcional em seu consumo ou produção
- (4) Situação relativamente inelástica: $0 < e < 1$. Ocorre quando uma variação na renda de um agente ou no preço de um produto provoca aumento ou retração proporcionalmente menor em seu consumo ou produção
- (5) Situação totalmente inelástica: $e = 0$. Ocorre quando qualquer variação na renda de um agente ou no preço de um produto não provoca qualquer aumento ou retração em seu consumo ou produção (Fig. 2.10).

É evidente que o modelo apresentado é ideal, sendo irreais verificações precisas de situações perfeitamente elásticas, unitariamente elásticas e perfeitamente inelásticas. Contudo, a partir de desvios significativos dos padrões, verificam-se corriqueiramente situações relativamente elásticas e inelásticas.

Usualmente um bem inelástico apresenta utilidade definida e limitada ao nível de subsistência, poucos bens substitutos e baixo impacto no orçamento familiar. Diferentemente, um bem elástico pode combinar atributos de uso supérfluo, uma quantidade razoável de bens substitutos em algum grau e a robustez de seu potencial de impacto em um orçamento.

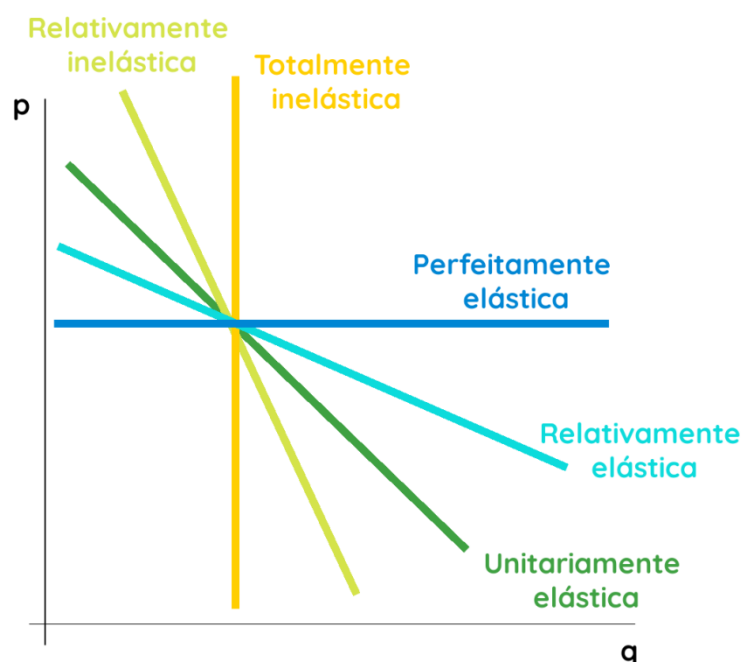


Figura 2.10 - Funções lineares de elasticidade. O coeficiente angular determina sua classificação. Há situações totalmente elástica, relativamente elástica, com elasticidade unitária, relativamente inelástica e totalmente inelástica. Na primeira situação qualquer variação na renda ou no preço altera no limite máximo a variação em seu consumo ou produção, enquanto da última qualquer variação na renda ou preço não provoca qualquer variação em seu consumo ou produção, havendo níveis de gradação intermediários.

Um exemplo concreto é o estudo de Femenia (2019), que verificou maiores valores de elasticidade para carne vermelha, peixe e produtos lácteos do que para cereais, óleos e gorduras. Tal ilustração leva à constatação de Marshall (1920), de que são fatores que variam no mesmo sentido da elasticidade o número de bens substitutos e o tempo decorrido da variação (relativo ao ajuste dos consumidores ou produtores), enquanto o peso do bem sobre o orçamento é o fator que varia em sentido contrário.

Posto esse arcabouço, retorna-se à problemática dos modelos de concorrência perfeita para determinação da oferta. Como descrito anteriormente, há a suposição frequente de elasticidade, o que costuma conflitar com situações reais. Um bom exemplo de tal questão é a agricultura, a qual, mesmo quando seus bens são categorizados enquanto *commodities*, há certa inelasticidade de preço e renda (GRILICHES, 1959).

Um agricultor não pode aumentar a oferta antes do intervalo de uma safra, considerando a sazonalidade da lavoura, a natureza do negócio e as condições meteorológicas e climáticas. A retração, porém, é possível mediante a não realização da colheita, o que ocorreria somente na situação do custo total da operação sobressair a venda. A demanda por

produtos *in natura*, seja pelo consumidor direto, seja pela indústria, também não é alterada significativamente em curto espaço de tempo, pois envolve hábito relevante do consumidor (GRILICHES, 1959).

Importante considerar que a aplicabilidade dos modelos ainda é expressiva, fora intervenções governamentais. No caso da agricultura, são ainda relevantes limitações de crescimento populacional e o próprio desenvolvimento econômico, os quais restringem a demanda, ao passo que pequenas flutuações na oferta geram grande variação nos preços. O aumento contínuo da produtividade agrícola cria um fenômeno de expansão agregada da oferta global maior do que a demanda, culminando em uma tendência descendente de preços (GRILICHES, 1959).

2.7 Desenvolvimento de modelo de resposta com seleção

2.7.1 Pressupostos teóricos dos paralelos econômicos

Em síntese, o uso de modelos em Economia é consagrado e os pressupostos clássicos apresentados foram correntemente utilizados, adaptadas as situações e modernizadas as acepções mediante o desenvolvimento científico. Retoma-se o paralelo anteriormente enunciado, unindo o modelo evolutivo proposto com os fundamentos de preço, oferta, demanda e elasticidade.

Recapitulando, corresponde-se a *evolução vinculante* à *evolução estática*, a qual abarca os efeitos da seleção prontamente modelados. Há um paralelo intuitivo com o modelo elementar de determinação do preço. A trajetória de suas funções é análoga à resposta com seleção, as alterações nas trajetórias são análogas às possibilidades do panorama adaptativo, e toda a superfície adaptativa - modelando a *evolução dinâmica* - é análoga às infinitas possibilidades de um mercado. A história econômica de um dado período para um dado local apresenta analogia com a história evolutiva de uma população.

Se o panorama adaptativo apresenta correspondência com o mapa de possibilidades do mercado, o caminho adotado pelo panorama corresponde analogicamente à determinação do preço. Quantidade pode ser compreendida como a variação de um dado caráter, da mesma forma que no modelo econômico é variação em oferta ou demanda.

Questões anteriores - custo marginal acumulado e utilidade marginal - provocam variações nas quantidades, até que se atinja um ponto de equilíbrio, correspondente ao preço ótimo. Variações genotípicas - e sua herdabilidade - provocam variações fenotípicas a partir de diversos componentes de seleção até que se atinja um ponto de equilíbrio, correspondente a

uma resposta com seleção. Ainda, se preço é resultado de oferta e demanda combinadas, evolução é resultante de população em ambiente.

Assim, desenvolvem-se as seguintes premissas:

- (1) Cada população (ou sub-população) *percorre* estratégias para consumir recursos e, mediante reprodução diferencial, sofre evolução, enquanto o ambiente *seleciona* de maneira mensurável no curto prazo; faz-se a analogia invertida das populações com as empresas e do ambiente com os consumidores.
- (2) Se as empresas geram a oferta e os consumidores geram a demanda, as populações (ou sub-populações), formadas de organismos, são responsáveis pela oferta, enquanto força intrínseca geradora da variabilidade; o ambiente é responsável pela demanda, enquanto força extrínseca de seleção.
- (3) Os organismos apresentam reprodução diferencial a partir do seu vigor adaptativo diferencial, enquanto o ambiente diferencial ocorre mediante sua *utilidade* em relação à evolução.

Posto o modelo ideal de uma economia de mercado, faz-se o paralelo com a evolução em ambiente selvagem. Assim, se na Ciência Econômica há a determinação:

$$\text{preço de mercado} = \text{preço mínimo de oferta} = \text{preço máximo de demanda}$$

Logo,

$$Rs \equiv W(Rs) \equiv \text{utilidade da capacidade de evoluir}$$

2.7.2 Dedução dos parâmetros iniciais do modelo

Considera-se, por ora, somente a seleção natural e seus componentes internos. A seleção concordante ou concorrente incluindo tais componentes produzirá o mapa do panorama adaptativo, cujo desenho da superfície informará o tipo de seleção sofrida em cada trajetória de possibilidades. Assim, a primeira derivada da superfície adaptativa é a própria resposta com seleção (Rs) e a segunda derivada produz um estimador.

Se a população provoca a oferta e essa é formada de organismos, o organismo é a *fábrica* cujo custo evolutivo deve receber compensação reprodutiva e de viabilidade na

mesma proporção. Assim, tem-se que a resposta com seleção marginal é equivalente ao vigor adaptativo marginal:

$$RS_{Mg} = w_{Mg}$$

Sendo:

$$RS_{Mg} = \partial RS = \frac{RS}{\sigma_p}$$

$$\text{e } w_{Mg} = \partial w = \frac{\sigma_w^2}{\sigma_p^2}$$

Chega-se a:

$$\partial RS = \frac{\sigma_w^2}{\sigma_p^2}$$

Portanto, pela relação de derivada e integral (antiderivada), estabelece-se que a resposta com seleção é igual à função integrada da razão da variabilidade do vigor adaptativo pela variabilidade fenotípica, corroborando a equação anteriormente deduzida (i):

$$RS = \int_0^t \frac{\sigma_w^2}{\sigma_p^2} \quad C.Q.D.$$

Ora, havendo notável correspondência entre o modelo econômico e o desenvolvimento incipiente do modelo de componentes de seleção, é ainda possível criar uma correspondência entre w com os parâmetros de genética quantitativa usualmente empregados em um programa de melhoramento genético. Considera-se, então, a partir de (h) e (i):

$$\sum_{i=1}^n (i_i \cdot h_i^2 \cdot \sigma_{pi}) = \int_0^t \frac{\sigma_w^2}{\sigma_p^2} \quad (j)$$

Expande-se tal modelo com a inclusão dos componentes de seleção sexual e artificial. Sendo ambas seleções descompensadas, sua presença provocaria desvios relativos ao vigor

adaptativo enquanto sentido estrito. O paralelo nesse sentido é intuitivo, uma vez que a seleção é o meio *utilizado* pelo ambiente durante a evolução.

Razões não-econômicas (sociológicas) provocam emulação pecuniária através do consumo ostensivo superior ao nível de subsistência, cujo excedente desvia da utilidade marginal do bem. Semelhantemente, razões além da seleção natural (seleção sexual e/ou artificial) provocam uma *emulação evolutiva* através da seleção descompensada superior a um análogo *nível de subsistência*, cujo excedente desvia da utilidade marginal do vigor adaptativo.

Relevante dizer que o paralelo realizado apenas prevê a integração de seleção sexual e/ou artificial em sentido concordante à seleção natural. Tal questão em Economia é apenas assim modelada porque diz respeito às bases da *civilização material* - nas palavras de Veblen (1899) - prevendo somente uma super demanda relativa ao consumo de um bem (*classe de lazer*). Em Evolução, porém, os três principais grupos de componentes de seleção podem apresentar seleção concorrente, produzindo, então, uma sub-demanda.

Assim, seja por super demanda (seleção concordante ou de reforço), seja por sub-demanda (seleção concorrente ou com *trade-off* adaptativo), chega-se à máxima: *a resposta com seleção de uma história evolutiva natural divergente da resposta com seleção de uma situação específica permite identificar a presença ou a ausência de componentes de seleção em particular.*

2.7.3 Evolucionabilidade

O conceito de evolucionabilidade (*evolvability*, do inglês), também denominado adaptabilidade evolutiva, é a capacidade de um organismo de responder à evolução adaptativa. Alternativamente, é possível defini-lo como a taxa de evolução de um organismo frente a mudanças ambientais (KIRSCHNER & GERHART, 1998).

Masel & Trotter (2010) trataram ainda do conceito de robustez (*robustness*) enquanto meio de plasticidade fenotípica, sendo essa definida como a propriedade de um organismo de não variar ou pouco variar frente às mudanças ambientais ou genéticas. Dessa forma, fatores como a natureza da herança, sua interação metabólica e a recombinação gênica (e o especial papel do sexo) podem provocar maior ou menor resiliência do organismo sob mudanças genotípicas, permitindo acúmulos de variação proporcionalmente maiores ou menores ao longo do tempo. Assim, ambos conceitos relacionam-se e fornecem uma explicação para as

diferentes taxas de evolução verificadas na natureza, com populações altamente variáveis transcorrido o mesmo tempo para espécies denominadas *fósseis vivos* (pouco variáveis).

O uso da evolucionabilidade no modelo de componentes de seleção é relevante porque permite compreender a real efetividade de um processo evolutivo para a alteração de um carácter. Sugere-se potenciais de aplicação em diversos processos de interesse, tais como hematopoiese clonal, vacinação, superbactérias e resistência a drogas, terapias anti-câncer e expectativa de evolução de organismos mediante mudanças climáticas ou a um programa de melhoramento genético.

A aferição prática do parâmetro em questão pode ser mensurada a partir da repetição de ensaios longitudinais com a resposta com seleção enquanto observação. Mediante a clara correspondência com a ideia de oportunidade de seleção (I), a evolucionabilidade apresenta um limite, podendo ser modelável em uma função teórica.

Nesse âmbito, é possível pensar em situações com evolução (1) máxima para qualquer mudança ambiental, evolução (2) proporcionalmente maior, (3) unitariamente proporcional ou (4) proporcionalmente menor às referidas mudanças ou ainda (5) inexistente frente às mudanças ambientais. Sendo tal capacidade de evoluir a própria evolucionabilidade (E), no limite fica estabelecido:

- (1) Situação de evolucionabilidade total: $E = \lim_{I \rightarrow \infty} I$. Ocorre quando qualquer variação ambiental provoca resposta com seleção máxima, limitada pela oportunidade de seleção.
- (2) Situação de evolucionabilidade proporcionalmente superior: $I < E < \lim_{I \rightarrow \infty} I$. Ocorre quando uma variação ambiental provoca proporcionalmente maior resposta com seleção, ou seja, aumento ou diminuição em maior grau de um carácter.
- (3) Situação de evolucionabilidade unitária: $E = 1$. Ocorre quando uma variação ambiental provoca resposta com seleção proporcional, ou seja, aumento ou diminuição em mesmo grau de um carácter.
- (4) Situação de evolucionabilidade proporcionalmente inferior: $0 < E < I$. Ocorre quando uma variação ambiental provoca proporcionalmente menor resposta com seleção, ou seja, aumento ou diminuição em menor grau de um carácter.
- (5) Situação de evolucionabilidade nula: $E = 0$. Ocorre quando qualquer variação ambiental não resulta em qualquer resposta com seleção.

Facilmente observável é o paralelo da evolucionabilidade com o conceito econômico de elasticidade. Extrapola-se a analogia, observando que varia no mesmo sentido da evolucionabilidade a oportunidade de seleção (e, portanto, a variação do vigor adaptativo) e o tempo decorrido da variação (relativo à adaptação ao ambiente da estrutura, comportamento ou rota bioquímica da célula ou organismo). Em oposição, o peso daquele caráter na viabilidade da célula ou organismo é o fator que varia em sentido contrário.

Posta a correspondência dos dois conceitos e o uso da variância ambiental como parâmetro de variabilidade por conta da estimativa de herdabilidade, estabelece-se que evolucionabilidade é a variação da resposta com seleção em relação à variação ambiental. Sendo a resposta com seleção uma medida não quadrática e, portanto, não prontamente comparável à variância ambiental, utiliza-se o desvio-padrão ambiental como medida, à semelhança da intensidade de seleção.

Chega-se à equação de evolucionabilidade (E):

$$E = \frac{Rs}{\sigma_e} \quad (k)$$

2.7.4 Modelo final

Finalmente, dados todos os conceitos fundamentais, é possível realizar ensaios longitudinais relativos à seleção natural, com observações de resposta com seleção a partir das equações (h), (i) e/ou (j), dos quais, a partir de repetições, extraia-se uma Rs padrão. Intenta-se, também, um parâmetro médio de uma σ^2_e , que pode ser obtido com um coeficiente de variação padronizado para a situação.

Como enunciado anteriormente, diferenças entre respostas com seleção permitem identificar os componentes dessa força evolutiva. Considerando duas funções de Rs - observada e esperada - a diferença de seus coeficientes angulares traduzirá estatisticamente tal identificação. Para tal, realiza-se uma estimativa de Rs observada para uma determinada população em posse das estimativas esperadas, anteriormente obtidas, de Rs e σ_e .

Uma vez que os coeficientes angulares correspondem à primeira derivada de uma função, pode-se utilizar um estimador representativo de toda a população para se comparar a equação (j), enquanto Rs esperada (Rs_e), com a Rs observada (Rs_o), por exemplo.

A partir dos valores de Rs_e e Rs_o e da equação (k), é possível deduzir E em termos esperado (E_e) e observado (E_o). Considerando que tais valores já são relativos, esses são prontamente comparáveis, diferentemente dos valores absolutos fornecidos com as respostas

com seleção. Porém, a mera comparação numérica das estimativas de E apresentará somente a ideia da direção, como comparando duas elasticidades, sendo mais visual estimar sua diferença.

Chega-se, portanto, a uma variação na evolucionabilidade (ΔE), representada por:

$$\Delta E = E_e - E_o = \frac{Rs_e - Rs_o}{\sigma_e}$$

Como as medidas são comparáveis, a última estimativa variará entre -1 e 1. Em uma dada população, determinam-se três situações, portanto:

- (1) $\Delta E = 0$, indicando $Rs_e = Rs_o$
- (2) $\Delta E > 0$, indicando $Rs_e > Rs_o$
- (3) $\Delta E < 0$, indicando $Rs_e < Rs_o$

A primeira situação demonstra correspondência entre a história evolutiva da população com o predito somente para a seleção natural, de maneira a não haver seleção sexual ou artificial ou as forças se anularem na rede de seleção. As outras duas situações denunciam a presença de seleção sexual ou artificial, com a segunda manifestando ocorrência de seleção concordante (ou de reforço) e a terceira de seleção concorrente (ou com *trade-off* adaptativo).

2.8 Consequências do modelo

2.8.1 Teste de hipótese baseado no modelo

Uma maneira de testar estatisticamente o modelo proposto é por meio de um teste bicaudal de ΔE , que é um valor relativo e pode variar de -1 a 0 quando a rede de seleção é concorrente, 0 quando a rede de seleção é nula e de 0 a 1 quando a rede de seleção é concordante. Se utilizados os parâmetros absolutos, testa-se a diferença entre as respostas com seleção observada e esperada por meio de um teste *chi-quadrado* ou com máxima verossimilhança, devendo-se analisar a natureza de cada característica, o número de características e o número de populações (MANTEL et al., 1985).

Caso a diferença dos parâmetros observados em relação aos esperados não seja meramente estocástica, isto é, seja superior ao efeito de amostragem, rejeita-se a hipótese de nulidade (H_0), a qual delinea ausência de seleção sexual e artificial. Uma vez rejeitada a

hipótese, caso haja sobrestimativa em relação a H_0 , tem-se a hipótese alternativa 1 (H_{a1}), de haver seleção sexual e/ou artificial concordante à seleção natural. Por sua vez, caso haja subestimativa em relação a H_0 , tem-se a hipótese alternativa 2 (H_{a2}), de haver seleção sexual e/ou artificial concorrente à seleção natural.

Exemplificando e considerando o exposto relativo às origens de seleção, se o modelo é aplicável, espera-se as seguintes situações:

1. Uma população selvagem, sem evidência de seleção sexual, como animais inferiores, plantas sem zoofilia (dispersão de pólen por animais) ou microrganismos, não deve apresentar diferença da modelada. Logo, é esperada a não rejeição de H_0 como evidência de ausência de seleção sexual e artificial.
2. Uma população selvagem, com conhecida seleção sexual, mas sob ambiente estressante, como peixes em um rio poluído ou com introdução de espécie invasora, pode diferir do modelado negativamente. A situação estressante deve provocar desvantagem relativa à viabilidade dos organismos com caracteres sexuais secundários preferenciais. Logo, é esperada a rejeição de H_0 como evidência de coexistência concorrente entre a seleção natural e a seleção sexual.
3. Uma população doméstica, com intensa seleção reprodutiva, como bovinocultura de corte, deve apresentar seleção descompensada e, portanto, deve diferir do modelado positivamente. Logo, é esperada a rejeição de H_0 com uma margem considerável como evidência de intensa seleção artificial.
4. Uma população doméstica, com intensa seleção e controle reprodutivo, mas sob degeneração de caráter vital, como criação de frango de corte, deve apresentar seleção descompensada, diferindo do modelado positivamente. É esperada rejeição de H_0 como evidência de seleção artificial, mas com uma margem variável, dado que esse tipo de seleção é mais intenso do que a natural, mas há concorrência relativa à viabilidade dos animais.
5. Uma população doméstica, mas exposta a uma certa ausência de controle reprodutivo e seleção sistemática, como cães sem raça definida, os quais gerações possam ter vivido nas ruas ou em canis, pode apresentar comportamento imprevisível quanto ao modelado. Uma vez que as três formas de seleção possam coexistir, é possível que efeitos de desvio se anulem em algum grau. Assim, embora esperada rejeição de H_0 , o

teste pode falhar em encontrar de prontidão a resposta com seleção manejada em componentes, o que poderia ser corrigido por ajustes no delineamento experimental.

Demais situações podem ser modeladas, com destaque para a separação preliminar dos possíveis componentes de seleção, o conhecimento da população trabalhada e o correto delineamento experimental. A partir de ensaios específicos, é ainda possível a estratificação dos componentes de seleção dentro dos tipos natural, sexual e artificial.

2.8.2 Natureza de seleção

Uma vez que se realiza uma análise multifatorial, abrangendo seleção direta e indireta, e com decomposições seriadas conforme a Figura 2.3, ainda fica pendente a questão relativa à natureza da seleção, recapitulando-se os tipos principais direcional, balanceador e disruptivo. Considerando que se modelou a superfície adaptativa, sua conformação pode indicar o tipo de seleção sofrido conforme essa ótica.

Voltando-se às concepções originais:

$$Rs = \int_0^t \frac{\sigma_w^2}{\sigma_p^2}$$

$$\text{Superfície adaptativa} = \int_0^t p(Rs) \frac{\partial W(Rs)}{\partial (\sigma_g^2)} d(\sigma_g^2)$$

$$Rs \equiv W(Rs) \equiv \text{utilidade da capacidade de evoluir}$$

Nota-se uma resposta com seleção em função do vigor adaptativo. Tomando os meios descritos de se obter tais equações, a relação é possível de ser estabelecida mediante duas matrizes de dados. Considerando, ainda, que somente se utilizou o conceito de resposta com seleção em função da variação de caracteres objetivos - e a presente relação daquela com a variação fenotípica - realiza-se a relação tridimensional final.

O modelo deduzido a partir dos conceitos econômicos, dada sua simplificação linear, pressupõe seleção direcional na maioria dos casos. Assim, há necessidade de adaptá-lo para os outros tipos de seleção discutidos, tal qual fez Lande & Arnold (1983), considerando, simplificada, que a seleção balanceadora apresenta comportamento de uma função

quadrática com coeficiente angular negativo e que a seleção disruptiva apresenta comportamento de uma função quadrática com coeficiente angular positivo.

Para a adaptação do modelo a cada situação, é necessário separar os componentes de seleção a partir de uma análise gráfica derivada dos parâmetros citados. Dada a produção de uma superfície de σ_w^2 em função de σ_p^2 e sendo a Rs outra variável, é possível visualizar um arquétipo de superfície adaptativa, sendo σ_p^2 o eixo das abscissas (x), σ_w^2 o eixo das ordenadas (y) e $\int Rs$ a cota (z) de um gráfico tridimensional. Salienta-se que o uso da integral é indispensável, com a Rs como o coeficiente angular do eixo.

Uma vez que o termo *superfície* apresenta uma analogia geográfica, também sendo denominado paisagem de aptidão, diversos outros conceitos são utilizados no mesmo sentido. Considerando os primeiros modelos desde Wright (1931), há as nomenclaturas de *pico* e *vale* para denotar os caminhos adaptativos possíveis de serem percorridos em cada cenário. Nesse sentido, cada população *escala* em direção ao topo de uma paisagem de aptidão e a capacidade de evoluir relaciona-se a um relevo mais *acidentado* ou a um relevo mais *plano*.

Em relação à proposta de arquétipo, considerando as interpolações de um plano cartesiano bidimensional (σ_w^2, σ_p^2), a partir da $\int Rs$, desenha-se a paisagem tridimensional para decifrar a natureza de cada seleção sofrida:

1. Sob ausência de seleção, a integração da resposta não apresenta direção contra a cota de origem, de maneira que sua medida marginal (coeficiente angular) é zero. Visualiza-se uma *planície*, modulada por uma função constante, cuja derivada é nula (Fig. 2.11).

$$f(Rs) = k, \text{ logo, } \partial f(Rs) = \partial(k) = 0$$

Com efeito, não há nem seleção concordante, nem seleção concorrente.

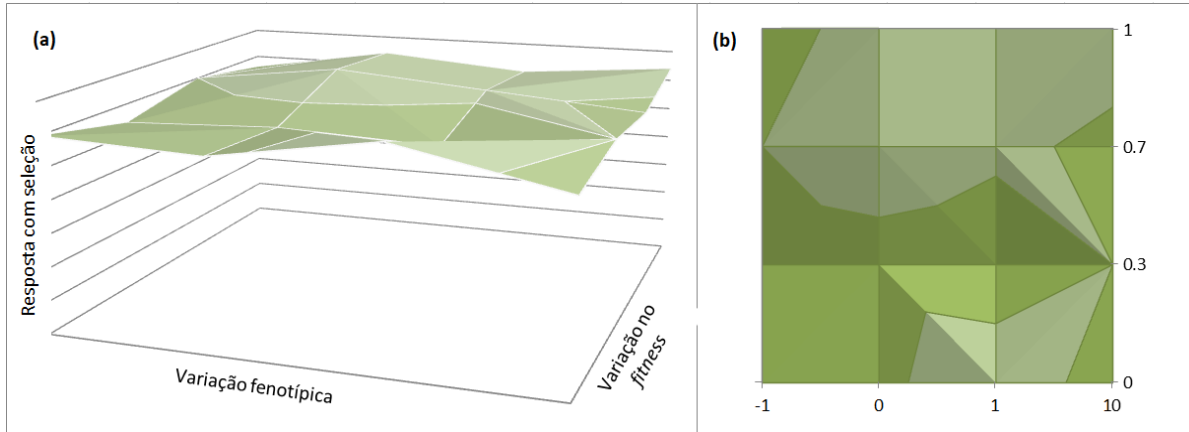


Figura 2.11 - Representação gráfica do comportamento da resposta com seleção em relação à função de variação no vigor adaptativo (*fitness*) a partir da variação fenotípica, correspondendo ao panorama adaptativo. Há situação de ausência de seleção e a topografia do gráfico assemelha-se a uma planície. Em (a) há visualização lateral de um mapa genérico e em (b) há um exemplo da visualização superficial do mapa.

2. Sob seleção direcional, a integração da resposta apresenta direção contra a cota de origem - mas sem variação - de maneira que sua medida marginal (coeficiente angular) é uma constante. Para uma seleção positiva, visualiza-se um *talude*, modulado por uma função linear ascendente, cuja derivada é uma constante positiva (Fig. 2.12a e 2.12b). Para uma seleção negativa (purificadora), visualiza-se um *penhasco*, modulado por uma função linear descendente, cuja derivada é uma constante negativa (Fig. 2.12c e 2.12d).

$$f(Rs) = k \cdot x, \text{ logo, } \partial f(Rs) = \partial(k \cdot x) = k$$

Predominantemente, em uma situação genérica, há seleção concordante.

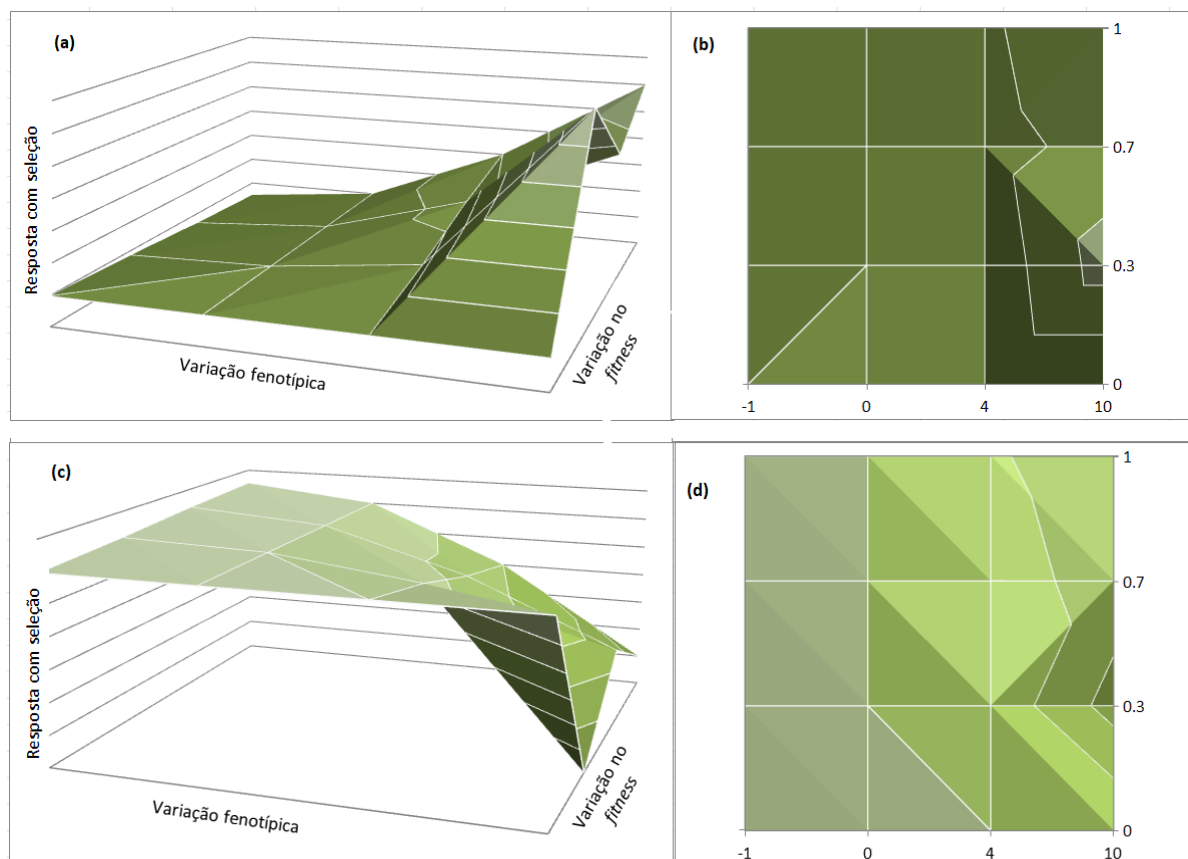


Figura 2.12 - Representação gráfica do comportamento da resposta com seleção em relação à função de variação no vigor adaptativo (*fitness*) a partir da variação fenotípica, correspondendo ao panorama adaptativo. Há situação de seleção direcional e a topografia do gráfico assemelha-se a um talude (*a e b*) ou a um penhasco (*c e d*). Em (*a*) e (*c*) há visualização lateral de um mapa genérico e em (*b*) e (*d*) há um exemplo da visualização superficial do mapa.

3. Sob seleção balanceadora, a integração da resposta apresenta direção variável em relação à origem - primeiro convergindo, depois divergindo e finalmente convergindo - de maneira que sua medida marginal (coeficiente angular) é uma reta descendente. Visualiza-se uma *montanha*, modulada por uma função quadrática com concatenação para baixo, cuja derivada é uma função linear negativa (Fig. 2.13).

$$f(Rs) = -k \cdot x^2, \text{ logo, } \partial f(Rs) = \partial(-k \cdot x^2) = -2k \cdot x$$

Predominantemente, em uma situação genérica, há seleção concorrente.

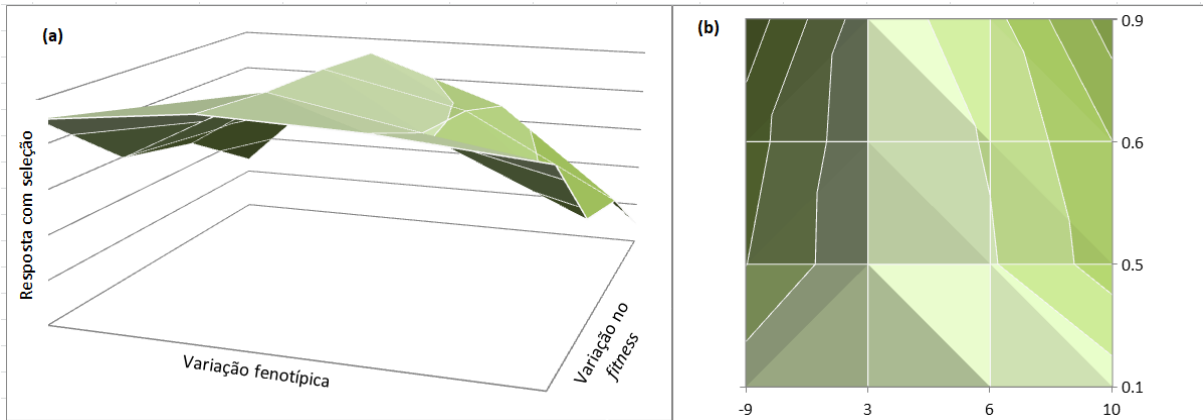


Figura 2.13 - Representação gráfica do comportamento da resposta com seleção em relação à função de variação no vigor adaptativo (*fitness*) a partir da variação fenotípica, correspondendo ao panorama adaptativo. Há situação de seleção balanceadora e a topografia do gráfico assemelha-se a uma montanha. Em (a) há visualização lateral de um mapa genérico e em (b) há um exemplo da visualização superficial do mapa.

4. Sob seleção disruptiva, a integração da resposta apresenta direção variável em relação à origem - primeiro divergindo, depois convergindo e finalmente divergindo - de maneira que sua medida marginal (coeficiente angular) é uma reta ascendente. Visualiza-se um *vale*, modulado por uma função quadrática com concatenação para cima, cuja derivada é uma função linear positiva (Fig. 2.14).

$$f(Rs) = +k \cdot x^2, \text{ logo, } \partial f(Rs) = \partial(+k \cdot x^2) = +2k \cdot x$$

Em uma situação genérica, ora há seleção concordante, ora há seleção concorrente.

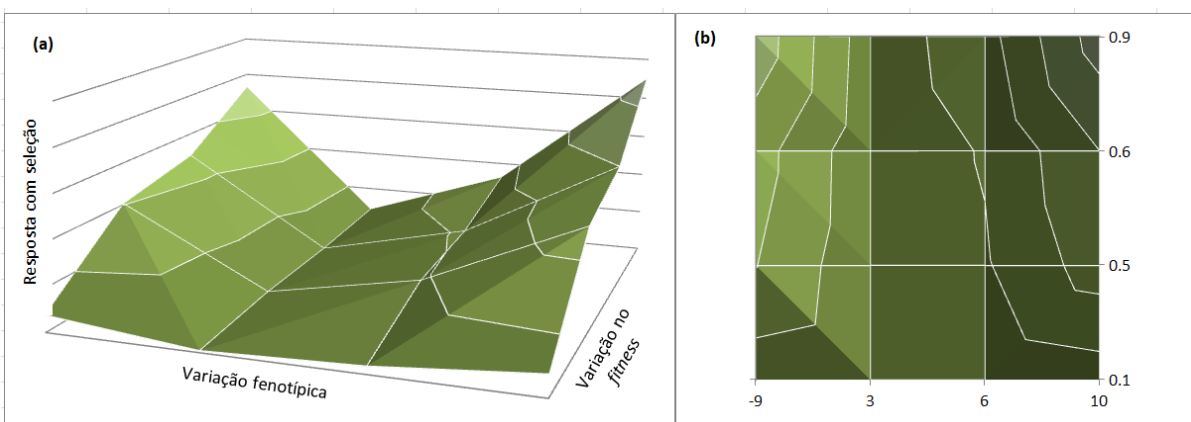


Figura 2.14 - Representação gráfica do comportamento da resposta com seleção em relação à função de variação no vigor adaptativo (*fitness*) a partir da variação fenotípica, correspondendo ao panorama adaptativo. Há situação de seleção disruptiva e a topografia do gráfico assemelha-se a um vale. Em (a) há visualização lateral de um mapa genérico e em (b) há um exemplo da visualização superficial do mapa.

Três ponderações são importantes. Primeiramente, as simplificações não levam em conta os ruídos desenvolvimentais, de maneira a não se tratarem de funções matemáticas reais. Assim, uma função linear deveria ser tratada por $a \cdot x + b$, em que a corresponde a k e b a uma variável independente, contemplados os respectivos sinais, com a derivada de tal função igual a a . Por sua vez, uma função quadrática deveria ser tratada por $a \cdot x^2 + b \cdot x + c$, em que a corresponde a k , b a uma variável dependente e c a uma variável independente, contemplados os respectivos sinais, com a derivada de tal função igual a $2a \cdot x + b$.

Em segundo lugar, no modelo proposto, tal qual já adiantado pela equação adaptada de Lande & Arnold (1983), a construção da função da natureza de seleção poderia não se dar em função do vigor adaptativo pela variância fenotípica para cada resposta com seleção, mas conforme acepção direta já enunciada acima da resposta com seleção pela variância genotípica. Uma vez que se objetiva a derivada das superfícies para aferir o modelo, para a mera detecção do tipo de seleção discutido poderiam ser construídos modelos bidimensionais de Rs por σ_g^2 , obtendo-se a aproximação de uma função constante, linear (positiva ou negativa) ou quadrática (idem). O estimador de Rs (ou sua derivada) é equivalente a $2 \cdot \sigma_g$.

Assim, por essas primeiras ponderações, é possível modelar:

1. Função constante: $f(\sigma_g^2) = Rs = a = 0$,
sendo tal função modeladora da ausência de seleção.
2. Função linear: $f(\sigma_g^2) = Rs = 2a \cdot \sigma_g + b$,
sendo tal função modeladora de seleção direcional positiva quando $a > 0$ e seleção purificadora (seleção direcional negativa) quando $a < 0$
3. Função quadrática: $f(\sigma_g^2) = Rs = 2a \cdot \sigma_g^2 + b \cdot \sigma_g + c$,
sendo tal função modeladora de seleção disruptiva quando $a > 0$ e seleção balanceadora quando $a < 0$

Por fim, nota-se que todas as estimativas simplificadas de natureza de seleção apresentadas seguem a citada pressuposição dos três tipos de função citados por Lande & Arnold (1983). O panorama adaptativo, contudo, pode apresentar conformações demasiadamente complexas, de maneira ao modelo quadrático provocar vieses significativos, por exemplo. Schluter (1988) discutiu tal inconveniente, somando a ele críticas às

pressuposições de normalidade e à variação não antevista que pode ocorrer em estágios da vida, anos e regiões geográficas. Ainda, Mitchell-Olds & Shaw (1987) demonstraram que em algumas situações, como em uma seleção truncada cujo ponto de truncamento diferisse da média, poderia haver um sinal enviesado que sugeriria função quadrática para uma seleção direcional.

Tal questão poderia ser solucionada por meio de um modelo não-paramétrico do vigor adaptativo, em que não se conheceria *a priori* a sua função. A construção da superfície adaptativa seria realizada por uma *spline* cúbica cuja existência de pontos de controle seria diretamente proporcional à rugosidade das possibilidades evolutivas (SCHLUTER, 1988).

Observa-se, porém, que essas considerações não invalidam o modelo de Lande & Arnold (1983), mas apresentam alternativa para a análise de dados em situação de maior complexidade e quanto à determinação da natureza da seleção. Em situações ideais, os dois modelos formam funções aproximadamente convergentes, salvo algumas exceções. Como aqui se trabalha com arquétipos do panorama adaptativo, evoca-se à simplificação de Lande & Arnold (1983), apresentando a *spline* cúbica de Schluter (1988) como opção para adaptações no modelo, caso necessárias.

2.8.3 Expansão para o nível genômico

Finalmente, contempladas as principais questões levantadas neste ensaio, há necessidade do desenvolvimento do dito *modelo econômico* quanto ao campo genômico. Duas abordagens são sugeridas.

Primeiramente, pode haver o uso de modelos que separem populações *a priori* e *a posteriori* de uma seleção, seja por evolução real, seja por análises de agrupamento. Uma vez formados grupos razoavelmente homogêneos em tais populações, pode-se adotar uma abordagem de separação de cada assinatura de seleção por aplicação do modelo, discriminando-se a ocorrência de seleção concorrente ou concordante.

Essa abordagem possui o inconveniente de assinaturas de seleção concorrentes não serem facilmente detectadas, uma vez que se conceituam como varreduras seletivas “fracas” (*soft sweeps*). Contudo, isso não é um problema novo, sendo já um inconveniente frequente para trabalhos que lidam com seleção balanceadora, como é o caso de resistência imunológica (BAMSHAD & WOODING, 2003).

Uma segunda alternativa, mais elaborada, provém da adotada por Flanagan & Jones (2017). Realiza-se a comparação de grupos de forma concomitante às análises estatísticas para a detecção das varreduras de seleção, usando o modelo desenvolvido como um chancelador

da aplicação de tais comparações. Utiliza-se o exemplo do estudo em questão, incluindo um método de detecção conhecido (no caso, *Fst*), estimativas de verossimilhança e uma ampla amostra intergeracional com adequada cobertura entre sexos e idades.

Em relação à seleção natural, para estimativa de seleção gamética, houve a proposta de comparação de heterozigosidade entre genitores e descendência, sem sobreposição de grupos. Por sua vez, para seleção de viabilidade não-enviesada, comparou-se a viabilidade de toda a prole em relação aos machos grávidos de peixe-cachimbo, tratando-se, portanto, de uma comparação intergeracional sem sobreposição de grupos (FLANAGAN & JONES, 2017).

Para aferir seleção sexual, utilizou-se a comparação de fêmeas, sem sobreposição de grupos, por inferência alélica; a comparação simples de machos escolhidos por fêmeas com machos não escolhidos; e a comparação de adultos em geral (machos e fêmeas) com adultos cortejados (fêmeas), com sobreposição de grupos, por teste de verossimilhança. Finalmente, os autores incluíram a viabilidade com viés sexual a partir de comparações de todos os machos com todas as fêmeas, sem sobreposição de grupos, a partir de inferência alélica e teste de verossimilhança (FLANAGAN & JONES, 2017).

Como último ponto, é útil abordar a detecção da natureza de seleção a partir de dados genômicos, utilizando-se mais uma vez o exemplo do *Fst*. Foll & Gaggiotti (2018) realizaram detecções de assinaturas de seleção por uma análise Bayesiana em que se modela a estatística descrita com regressão logística pela decomposição do coeficiente populacional em componentes específicos compartilhados para todos os locos (β) e para locos específicos compartilhados em todas as populações (α), com $\alpha < 0$ sugerindo seleção balanceadora, $\alpha > 0$ sugerindo seleção direcional ou diversificadora (incluindo disruptiva) e $\alpha = 0$ sugerindo ausência de seleção.

2.9 Considerações finais

Este estudo teve como principais objetivos o esclarecimento relacionado aos componentes de seleção, assim como os assuntos que o permeiam, e a proposta de um modelo original multidimensional relativo à Evolução, com sua principal contribuição o uso de conceitos econômicos na modelagem dos componentes mencionados. Mais do que uma releitura, intentou-se colaborar com o pensamento evolutivo, seja em caráter aditivo, seja em caráter recapitulativo.

Os conceitos gerais das Ciências Biológicas - sobretudo da Genética - foram utilizados para entender o processo evolutivo desde a criação de variabilidade (mutação), sua ampliação (fluxo gênico) e seu manejo, seja ele aleatório (deriva genética) ou orientado (seleção). Foram discutidos assuntos marginais ao objetivo central, como níveis de seleção e mecanismos de herança, focando-se principalmente na decomposição da seleção.

A partir de revisão sistemática, filosofia com base na observação e a aplicação de modelos quantitativos do melhoramento genético e da Ciência Econômica clássica, procurou-se apresentar uma complexa rede de seleção, com diferentes orientações. Houve uma partição dupla em três níveis de tal força - quanto à ação (direta e indireta), à natureza (sobretudo direcional, balanceadora e disruptiva) e à origem - a última mais uma vez dividida em momento, objetivo e ambiente.

O momento da seleção pode dizer respeito a duas forças, principalmente. A força pré-cópula abarca a viabilidade - incluindo o crescimento, o desenvolvimento e o cuidado parental (formas de seleção natural) - e o casamento preferencial - incluindo o cortejo (seleção sexual) e a escolha humana (seleção artificial). Por sua vez, a força pós-cópula abarca a fertilidade e a fecundidade, com destaque para a competição espermática, sendo demais formas de seleção natural.

Considerando modelos de equilíbrio, trabalhou-se com a dualidade de evolução adaptativa e neutra, estática e dinâmica, vinculante e discricionária. Emprestou-se as acepções de utilidade, elasticidade, receita e custo para a criação de um consistente modelo de resposta com seleção, baseado em complexos panoramas adaptativos, para uso em ambiente natural ou artificial, com espécies selvagens ou domésticas. Manejados parâmetros genéticos e a capacidade de evoluir, propôs-se um método incipiente de teste de seleção concordante e concorrente.

Além da mera comparação entre a resposta com seleção observada e esperada, o trabalho é inovador em apresentar uma definição matemática para evolucionabilidade, deduzida de acepções teóricas e do desenvolvimento de equações matemáticas. O teste empírico é imperativo para demonstrar sua real aplicabilidade. De todo modo, a proposta é relevante por entender tal *capacidade de evoluir* não mais apenas como um conceito, mas um parâmetro estatístico informativo da rede de seleção.

Fora desafios relativos à adaptação da tal teoria ao nível genômico, somam-se as limitações próprias de medir seleção e a necessidade de uma decomposição mais complexa do fenômeno. Contudo, apesar do paralelo já estabelecido entre a seleção sexual e a seleção artificial em relação à força descompensada de ambas, entende-se como outro mérito deste

trabalho a adaptação da visão de componentes presente na primeira força para a segunda força. A seleção natural passa a não ser mais mero resíduo no ambiente artificial, mas uma força a ser mensurada e estudada.

Em síntese, apresenta-se um novo olhar e uma nova forma de análise de antigos conceitos evolutivos, presentes desde Darwin e aperfeiçoados por diversos autores subsequentes, em especial Wright, Fisher, Mayr, Lande, Arnold, Wade e, mais recentemente, Flanagan e Jones. Considerando a natureza teórica deste trabalho, há imperativa necessidade de testar as pressuposições do modelo e sua aplicabilidade, bem como corrigir suas eventuais imperfeições, a fim de criar uma análise acurada para entender a história das populações; meio e objetivo da Genética Evolutiva.

2.10 Referências

- AJAR, E. Analysis of disruptive selection in subdivided populations. **BMC Evolutionary Biology**, v. 3, <https://doi.org/10.1186/1471-2148-3-22>, 2003.
- ABRAHAM, J.N. La saboteuse: An ecological theory of sexual dimorphism in animals. **Acta Biotheoretica**, v. 46, p. 23-35, 1998.
- APINCO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DOS PRODUTORES DE PINTOS DE CORTE**. Disponível em <www.avisite.com.br>. Acesso em 12 de março de 2019.
- ARNOLD, S.J.; WADE, M.J. On the measurement of natural and sexual selection: Theory. **Evolution**, v. 38, p. 709-719, 1984a.
- ARNOLD, S.J.; WADE, M.J. On the measurement of natural and sexual selection: Applications. **Evolution**, v. 38, p. 720-734, 1984b.
- ASSIS, A.K.T. **Archimedes, the center of gravity, and the first law of mechanics**. C. Roy Keys Inc., 2ª ed., 1962. 224 p.
- BAMSHAD, M.; WOODING, S.P. Signatures of natural selection in the human genome. **Nature Reviews Genetics**, v. 4, p. 99-111, 2003.
- BARTON, N.H.; KEIGHTLEY, P.D. Understanding quantitative genetic variation. **Nature Reviews Genetics**, v. 3, p.11–21, 2002.
- BATEMAN, A.J. Intra-sexual selection in Drosophila. **Journal of Heredity**, v. 2, p. 349-368, 1948.
- BAUMOL, W.J. Economic Theory: measurement and ordinal utility. **The New Encyclopædia Britannica**, v. 17, p. 719, 2007.
- BECKER, G.S. Altruism, egoism, and genetic fitness: Economics and Sociobiology. **Journal of Economic Literature**, v. 14, p. 817-826, 1976.
- BELYAEV, D.K. Destabilizing selection as a factor in domestication. **Journal of Heredity**, v. 70, p. 301-308, 1979.
- BIRD, A. Perception of epigenetics. **Nature**, v. 447, p.396-398, 2007.
- BIRKY JUNIOR, C.W. The inheritance of genes in mitochondria and chloroplasts: laws, mechanisms, and models. **Annual Review of Genetics**, v. 35, p. 125-148, 2001.
- BRODY, A. Prices and quantities. **The New Palgrave: a dictionary of economics**. Springer v. 3, 1987. 957 p.

- CHAMBERLIN, E. **The theory of monopolistic competition**. Harvard University Press, 1^a ed, 1933. 666 p.
- CHEBIB, J.; GUILLAUME, F. Pleiotropy or linkage? Their relative contributions to the genetic correlation of quantitative traits and detection by multitrait GWA studies. **Genetics**, v. 219, <https://doi.org/10.1093/genetics/iyab159>, 2021.
- CHRISTIANSEN, F.B.; FRYDENBERG, O. Selection component analysis of natural polymorphisms using population samples including mother-offspring combinations. **Theoretical Population Biology**, v. 4, p. 425-445, 1973.
- CORRENS, C.E. G. Mendel's regel über das verhalten der nachkommenschaft der rassenbastarde". **Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft**, v. 18, p. 158–168, 1900.
- CROW, J.F. Some possibilities for measuring selection intensities in man. **Human Biology**, v. 30, p. 1-13, 1958.
- CROW, J. F., AND M. KIMURA. **An introduction to Population Genetics theory**. Harper and Row, 1^a ed., 1970. 612 p.
- CUNNINGHAM, E.P.; MCCLINTOCK, A.E. Selection in dual-purpose cattle populations: effect of beef crossing and cow replacement rates. **Annales de Génétique et de Sélection Animale**, v. 6, p. 227-239, 1974.
- DARWIN, C. **On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life**. London, John Murray Press, 1^a ed., 1859. 502 p.
- DARWIN, C. **The variation of animals and plants under domestication**. John Murray Press, 1^a ed., 1868. 940 p.
- DARWIN, C. **The descent of man, and selection in relation to sex**. John Murray Press, 1^a ed., 1871.
- DARWIN, C. **The Origin of Species: 150th Anniversary Edition**. 576 p. Signet Book, 1^a ed., 2003.
- DARWIN, C. **A Origem do homem e a seleção sexual**. Relógio d'Água, 1^a ed, 2009. 652 p.
- DAWKINS, R. **The selfish gene**. Oxford University Press, 1976. 544 p.
- DOBZHANSKY, T. **Genetics and the origin of species**. Columbia University Press, 1^a ed., 1937. 364 p.
- DOBZHANSKY, T. Biology, molecular and organismic. **American Zoologist**, v. 4, p. 443-452, 1964.
- DOHERTY, T. S.; DICKMAN, C.R.; JOHNSON, C.N.; LEGGE, S.M.; RITCHIE, E.G.; WOINARSKI, J.C.Z. (2016). Impacts and management of feral cats *Felis catus* in Australia. **Mammal Review**, v. 47, p. 83–97, 2016.
- EMMERSON, D. Commercial approaches to genetic selection for growth and feed conversion in domestic poultry. **Poultry Science**, v. 76, p.1121–1125, 1997.
- ESHEL I.; VOLOVIK, I.; SANSONE, E. On Fisher–Zahavi's handicapped sexy son. **Evolutionary Ecology Research**, v 2, p. 509–523, 2000.
- FEMENIA, F. **A meta-analysis of the price and income elasticities of food demand**. Working Paper SMART – LERECO N°19-03, hal-02103880, 2019. 78 p.
- FISHER, R.A. **The genetical theory of natural selection**. Oxford at the Clarendon Press, 1930. 360 p.
- FLANAGAN, S.S.P.; JONES, A.G. Identifying signatures of sexual selection using genomewide selection components analysis. **Ecology and Evolution**, v. 5, p.2722–2744, 2015.
- FLANAGAN, S.S.P.; ROSE, E.; JONES, A.G. Population genomics reveals multiple drivers of population differentiation in a sex-role-reversed pipefish. **Molecular Ecology**, v. 25, p. 5043-5072, 2016.

- FLANAGAN, S.S.P.; JONES, A.G. Genome-wide selection components analysis in a fish with male pregnancy. **Evolution**, v. 71, p. 1096-1105, 2017.
- FOLL, M.; GAGGIOTTI, O. A genome-scan method to identify selected loci appropriate for both dominant and codominant markers: a Bayesian perspective. **Genetics**, v. 180, p. 977-993, 2008.
- GOSDEN, T.P.; REDDIE, A.J.; CHENOWETH, S.F. Artificial selection reveals sex differences in the genetic basis of sexual attractiveness. **Proceedings of the National Academy of the United States of America**, v. 115, p. 5498-5503, 2008.
- GOULD, S.J. The evolutionary definition of selective agency, validation of the theory of hierarchical selection, and fallacy of the selfish gene. **Thinking about evolution. Historical, philosophical, and political perspectives**. Cambridge University Press, c. 10, p. 208-225, 2001.
- GRILICHES, Z. The demand for inputs in agriculture and a derived supply elasticity. **Journal of Farm Economics**, v. 41, p. 309-322, 1959.
- HALDANE, J.B.S. Population genetics. **New Biology**, v. 18, p. 34-51, 1955.
- HALL, R.L.; HITCH, C.J. **Price theory and economic behaviour**. Oxford Economic Papers, v. 2, p. 12-45, 1939.
- HALLAUER, A.R. Evolution of plant breeding. **Crop Breeding Applied Biotechnology**, v. 11, <https://doi.org/10.1590/S1984-70332011000300001>, 2011.
- HAMILTON, W.D. The genetical evolution of social behaviour. I. **Journal of Theoretical Biology**, v.7, p. 1-16, 1964a.
- HAMILTON, W.D. The genetical evolution of social behaviour. II. **Journal of Theoretical Biology**, v.7., p. 17-52, 1964b.
- HARLAN, J.R. **Crops and man**. American Society of Agronomy, 1975. 306 p.
- HICKS, J.R. **Value and capital**. Oxford University Press. 1^a ed., 1939. 352 p.
- HOSKEN, D.J.; HOUSE, C.M. Sexual selection. **Current Biology**, v. 21, p. R62-R65, 2011.
- HUXLEY, J. **Evolution: the modern synthesis**. Definitive edition. Massachusetts Institute of Technology Press, 1^a ed., 1942. 770 p.
- JEVONS, W.S. **The theory of political economy**. Macmillan Press, 4^a ed, 2013. 339 p.
- JOST, A. Hormonal factors in the sex differentiation of the mammalian foetus. **Philosophical Transactions of Royal Society of London B**, v. 259, p. 119-131, 1970.
- KIMURA, M. Evolutionary rate at the molecular level. **Nature**, v. 217, p. 624- 626, 1968.
- KIRSCHNER, M.; GERHART, J. Evolvability. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, p. 8420-8427, 1998.
- KÖNIG, S.; SIMIANER, H.; WILLIAM, A. Economic evaluation of genomic breeding programs. **Journal of Dairy Science**, v. 92, p. 382-391, 2009.
- KRUUK, L.E.B. Estimating genetic parameters in natural populations using “animal model”. **Philosophical Transactions of Royal Society of London B**, v. 359, p. 873-890, 2004.
- LABONTÈ, R. Econology: integrating health and sustainable development. Part One: theory and background. **Health Promotion International**, v. 6, p. 49-65, 1991.
- LANDE, R. Quantitative genetic analysis of multivariate evolution, applied to brain: body size allometry. **Evolution**, v. 33, p. 402-416, 1979.
- LANDE, R. Sexual dimorphism, sexual selection and adaptation in polygenic characters. **Evolution**, v. 34, p. 292-305, 1980.
- LANDE, R. Models of speciation by sexual selection on polygenic traits. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, v. 78, p. 3721-3725, 1981.
- LANDE, R.; ARNOLD, S.J. The Measurement of Selection on Correlated Characters. **Evolution**, v. 37, p. 1210-1226, 1983.
- LERNER, I.M., **Population genetics and animal improvement**. Cambridge University Press, 1^a ed., 1950. 342 p.

- MANTEL, N.; SMITH, K.C.; ROBERTSON, J.L.; SAVIN, N.E. Maximum likelihood vs. minimum chi-square. **Biometrics**, v. 41, p. 777-783, 1985.
- MARSHALL, A. **Principles of Economics**. Macmillan and Co., 8^a ed. 1920. 319 p.
- MASEL, J.; TROTTER, M.V. Robustness and evolvability. **Trends in Genetics**, v. 26 ,p. 406–414, 2010.
- MATHER, K. **Biometrical Genetics: the study of continuous variation**. Methuen and Co., 1^a ed., 1949. 162 p.
- MAYER, E. Mutation pressure. **The evolutionary synthesis: Perspectives on the unification of Biology**. Harvard University Press, p. 21-22, 1998.
- MAYR, E. **Systematics and the origin of species from the viewpoint of a zoologist**. Columbia University Press, 1^a ed., 1942. 382 p.
- MARCHETTINI, N.; SIMONCINI, E.; TIEZZI, E.B.P. Thermodynamics and life: An evolutionary point of view. **International Journal of Design & Nature and Ecodynamics**, v. 3, p. 249-258, 2009.
- MITCHELL-OLDS, T.; CLAUSS, M. Plant evolutionary genomics. **Current Opinion in Plant Biology**, v. 5, p. 74-79, 2002.
- MITCHELL-OLDS, T.; SHAW, R.G. Regression analysis of natural selection: statistical inference and biological interpretation. **Evolution**, v. 41, p. 1149-1161, 1987.
- MONNAHAN, P.J.; COLICCHIO, J.; KELLY, J.K. A genomic selection component analysis characterizes migration-selection balance. **Evolution**, v. 69, p. 1713-1727, 2015.
- MOREIRA, H.L.; BUZANKAS, M.E.; MUNARI, D.P.; CANOVA, E.B.; LÔBO, R.B.; PAZ, C.C.P. Reproductive traits selection in Nelore beef cattle. **Animal Science and Veterinary**, v. 39, <https://doi.org/10.1590/S1413-70542015000400006>, 2009.
- MORGAN, T.H. Sex-limit and sex-restricted inheritance. **The American Naturalist**, v.48, p. 577-583, 1914.
- NEI, M.; TAJIMA, F. Genetic drift and estimation of effective population size. **Genetics**, v. 98, p. 625-640, 1981.
- NEI, M. Selectionism and neutralism in molecular evolution. **Molecular Biology and Evolution**, v. 22, p. 2318-2342, 2005.
- NICKUM, M.J.; MASSER, M.; REIGH, R., NICKUM, J.G. Alligator (*Alligator mississippiensis*) aquaculture in the United States. **Reviews in Fisheries Science & Aquaculture**, v. 26, p. 86-98, 2018.
- NIELSEN, R. Molecular signatures of natural selection. **Annual Review of Genetics**, v. 39, p. 197-218, 2005.
- NYQUIST, W.E. Estimation of heritability and prediction of selection response in plant populations. **Critical Reviews in Plant Science**, v. 10, p. 235-322, 1991.
- OHTA, T. Slightly deleterious mutant substitutions in evolution. **Nature**, v. 246, p. 96-98, 1973.
- PEARSON, K. Mathematical contributions to the theory of evolution. XI. On the influence of natural selection on the variability and correlation of organs. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London A**, v. 200, p. 1-66, 1903.
- PONZONI, R.W.; NEWMAN, S. Developing breeding objectives for australian beef cattle production. **Animal Science**, v. 49, p. 35-47, 1989.
- PRICE, E.O. Behavioral aspects of animal domestication. **The Quarterly Review of Biology**, v. 59, p. 1-32, 1984.
- PURFIELD, D.C.; MCPARLAND, S.; WALL, E.; BERRY, D.P. The distribution of runs of homozygosity and selection signatures in six commercial meat sheep breeds. **PLOS One**, v. 11, e0152311, 2017.
- RICARDO, D. **An essay on the influence of a low price of corn on the profits of stock**. John Murray, 2^a ed., 1815. 50 p.

- ROBINSON, J. **The economics of imperfect competition**. Macmillan Press, 1^a ed., 1933. 352 p.
- SAMUELSON, P.A. **Foundations of economic analysis**. Harvard University Press, 1947. 447 p.
- SÁNCHEZ-VILLAGRA, M.R.; GEIGER, M.; SCHNEIDER, A. The taming of the neural crest: a developmental perspective on the origins of morphological covariation in domesticated mammals. **Royal Society Open Science**, v. 3, doi: 10.1098/rsos.160107, 2016.
- SCHLUTER, D. Estimating the form of natural selection on a quantitative trait. **Evolution**, v. 42, p. 849-862, 1988.
- SKINNER, R.C. The determination of selling prices. **Journal of Industrial Economics**, v. 18, p. 201-217, 1970.
- STERN, D.L.; ORGOGOZO, V. Is genetic evolution predictable? **Science**, v. 323, p. 746-751, 2009.
- STREISINGER, G.; OWEN, J.E. Mechanisms of spontaneous and induced frameshift mutation in bacteriophage T4. **Genetics**, v. 109, p. 633-659, 1985.
- TÁVARES, M.A.; SANTOS, F.S. Impact of genetics and breeding on broiler production performance: a look into the past, present, and future of the industry. **Animal Frontiers**, v. 6, p. 37-41, 2016.
- TAYLOR, W.R. The classification of amino acid conservation. **Journal of Theoretical Biology**, v. 119, p. 205-218, 1986.
- TRIVERS, R.L. Parent-offspring conflict. **Integrative and Comparative Biology**, v. 14, 1974, p. 249-264.
- TRUT, L.N.; OSKINA, I.; KHARLAMOVA, A. Animal evolution during domestication: the domesticated fox as a model. **BioEssays**, v. 31, p. 349-60, 2009.
- TSCHERMAK, E. Ueber künstliche kreuzung bei pisum sativum. **Zeitschrift für das landwirtschaftliche Versuchswesen in Österreich**, v. 3, p. 465-555, 1900.
- VRBA, E.S.; GOULD, S.J. The hierarchical expansion of sorting and selection: sorting and selection cannot be equated. **Paleobiology**, v. 12, 1986, p. 217-228.
- VEBLEN, T.B. **The Theory of the leisure class: an economic study in the evolution of institutions**. Macmillan Press, 1^a ed., 1899. 400 p.
- VRIES, Hugo de. Das spaltungsgesetz der bastarde: vorläufige mittheilung. [1900]. Pp. 96-102. In: KRŮŽENECKÝ, Jaroslav (ed.). **Fundamenta Genetica: The Revised Edition of Mendel's Classic Paper, With a Collection of 27 Original Papers Published During the Rediscovery Era. With an introduction by Bohumil Neřmec**. **Czechoslovak Academy of Sciences**, 1965.
- WALLACE, A.R. On the law which has regulated the introduction of new species. **Annals and Magazine of Natural History**, v. 16, s. 2, 1855.
- WALLACE, A.R. **Darwinism: An exposition of the theory of natural selection with some of its applications**. Macmillan & Co. Press, 1^a ed., 1889. 496 p.
- WEATHERHEAD, P.J.; ROBERTSON, R.J. Offspring quality and the polygyny threshold: "The sexy son hypothesis". **The American Naturalist**, v. 113, <https://doi.org/10.1086/283379>, 1979.
- WEISMANN, A. **Essays upon heredity and kindred biological problems**. Clarendon Press, 1^a ed., 1889. 314 p.
- WEISMANN, A. **The evolution theory**. Volume 1. Edward Arnold, 1^a ed., 1904. 369 p.
- WILLIAMS, G.C. **Adaptation and natural selection: a critique of some current evolutionary thought**. Princeton University Press, 1966. 328 p.
- WILSON, E. **Sociobiology**. The new synthesis. The Belknap Press of Harvard University Press, 1975. 697 p.

- WILKINS, A.S.; WRANGHAM, R.; FITCH, T.W. The “domestication syndrome” in mammals: a unified explanation based on neural crest cell behavior and genetics. **Genetics**, v. 197, p. 795–808, 2014.
- WINEMILLER, K.O. Life-history strategies and the effectiveness of sexual selection. **Oikos**, v. 63, p.318-327, 1992.
- WRIGHT, S. Coefficients of inbreeding and relationship. **The American Naturalist**, v. 56, p. 330-338, 1922.
- WRIGHT, S. Evolution in mendelian populations. **Genetics**, v. 16, p. 97-159, 1931.
- WRIGHT, S. The genetical structure of populations. **Annals of Eugenics**, v. 15, p. 323–354, 1949.
- WRIGHT, S. **Evolution and the Genetics of Populations**. Volume 1: Genetic and Biometric Foundations. University Chicago Press, 1968. 480 p.
- ZHU, C.; GORE, M.; BUCKLER, E.; YU, J. Status and prospects of association mapping in plants. **The Plant Genome**, v. 1, p. 5-20, 2008.
- ZOHARY, D.; HOPF, M.; WEISS, D. **Domestication of plants in Old World: the origin and spread of domesticated plants in south-west Asia, Europe, and Mediterranean Basin**. Oxford University Press, 2012. 237 p.

CAPÍTULO 3

Modelagem propositiva da Evolução e uso de conceitos econômicos para análise de componentes de seleção: aplicações

Testou-se o modelo originalmente desenvolvido a partir de conceitos econômicos e do trabalho clássico de componentes de seleção de Arnold & Wade, chegando-se a uma estatística conhecida como variação na evolucionabilidade (*evolvability*, do inglês), a qual compreende a razão da diferença de resposta com seleção observada e esperada pelo desvio-padrão ambiental. O modelo prevê seleção concordante caso o valor seja positivo, seleção concorrente caso o valor seja negativo e seleção nula caso o valor seja zero. O teste para seleção sexual para tamanho corporal foi empregado com dados clássicos de um trabalho em lagarto e outro em salmão-prateado a partir de dados fenotípicos em programação original em R. A seleção artificial foi testada com o uso de produtividade do grão (PG) e número de dias para maturidade (NDM) de dados disponíveis de um teste de progênie em soja e o uso de informações genômicas foi adicionado por dados de um trabalho com peixe-cachimbo de diferentes localidades, o qual exibe papel sexual invertido, entendendo-se a heterozigosidade observada como medida indireta da intensidade de seleção com herdabilidade, além do emprego de informações fenotípicas para caracteres morfológicos. Os panoramas adaptativos da população de soja também foram modelados segundo testes clássicos, assim como se implementou um segundo teste com os cruzamentos superiores para PG. Observou-se rede de seleção concordante para machos e seleção concorrente para fêmeas na população de lagartos e seleção nula para machos e seleção concorrente para fêmeas de salmão, demonstrando maior *trade-off* para o sexo passivo. Resultados similares foram encontrados para peixe-cachimbo, com relação invertida e inversamente proporcional à distância das populações. NDM apresentou rede de seleção concordante e evidência de seleção direcional, enquanto PG apresentou rede de seleção concorrente e panorama adaptativo complexo, considerando que há uma correlação negativa entre ambos os parâmetros no trabalho original. As progênies superiores reverteram a covariância negativa e passaram a exibir situações de seleção nula ou concordante para PG. O modelo mostrou-se aplicável e concluiu-se que a seleção descompensada é encontrada no sexo ativamente competitivo, em progênies superiores e em intensidades de seleção superiores.

Palavras-chave: Evolucionabilidade. Seleção artificial. Seleção natural. Seleção sexual.

Tipos de seleção.

CHAPTER 3

Proposal of evolutionary modeling and use of economic concepts for selection components analysis: applications

The model originally developed from economic concepts and Arnold & Wade's classic study on selection components was tested, mostly the evolvability variation, which was conceptualized as the reason of the observed and expected selection gains difference by the environmental standard deviation. The model predicts reinforcement selection if the value is positive, concurrent selection if the value is negative, and null selection if the value is zero. For sexual selection was used body size from classic data from a study with lizards and another with coho salmon from phenotypic data in original programming in R. Artificial selection was tested using grain yield (GY) and days to maturity (DM) from available data from a soybean progeny test. The use of genomic information was added by data from a study with pipefish from different places, which exhibits inverted sex role, and using the observed heterozygosity as an indirect measure of the intensity of selection with heritability, in addition to the use of phenotypic information for morphological traits. The adaptive landscapes of the soybean population were also modeled according to classic tests, as well as a second test with superior crosses for GY. There were reinforcement selection for males and concurrent selection for females in the lizard population and null selection for males and concurrent selection for females of salmon, demonstrating a greater trade-off for the passive sex. Similar results were found for pipefish, with an inverted relationship and inversely proportional to the distance of the populations. DM presented reinforcement net selection and evidence of directional selection, while GY presented concurrent net selection and complex adaptive landscape, considering that there is a negative correlation between both parameters in the original study. The superior progenies reversed the negative covariance and exhibited situations of null or reinforcement selection for GY. The model showed to be applicable and it was concluded that runaway selection is found in the actively competitive sex, in superior progenies and in superior selection intensities.

Keywords: Artificial selection. Evolvability. Natural selection. Selection types. Sexual selection.

3.1 Introdução

Conforme apresentação prévia (*Capítulo 2*), a rede de seleção em um processo evolutivo pode ser complexa e incluir possibilidade de forças seletivas convergentes ou divergentes. Havendo o conhecido paralelo entre a seleção sexual e a seleção artificial, as quais apresentam grande intensidade - seleção descompensada - é possível estimar a existência de tais forças juntamente à seleção natural.

A partir dos modelos de genética quantitativa, das acepções econômicas básicas e do trabalho de Arnold & Wade (1984a), chegou-se às seguintes equações fundamentais para o encontro de uma situação real de resposta com seleção:

$$Rs = i \cdot h^2 \cdot \sigma_p$$

sendo Rs a resposta com seleção (ou ganho com seleção), i a intensidade de seleção, h^2 a herdabilidade e σ_p o desvio-padrão fenotípico.

Em relação ao panorama adaptativo, tem-se que:

$$Rs = \int_0^t \frac{\sigma_w^2}{\sigma_p^2}$$

sendo σ^2 referente à variância e w o vigor adaptativo (*fitness*).

As situações descritas podem apresentar ausência de seleção ou os tipos de seleção direcional, balanceadora e disruptiva. Tais naturezas de seleção podem ser modeladas, geral e respectivamente, nas situações de seleção concordante, seleção concorrente e seleção ora concordante, ora concorrente. Por meio de ensaios longitudinais relativos à seleção natural, com observações de resposta com seleção a partir das equações propostas e com uso de repetições, extrai-se uma Rs padrão. Também é possível a estimação de um desvio-padrão ambiental (σ_e).

Chegou-se à variação de evolucionabilidade (ΔE):

$$\Delta E = E_e - E_o = \frac{Rs_e - Rs_o}{\sigma_e}$$

Em uma dada população, poderá ocorrer $\Delta E = 0$, indicando $Rs_e = Rs_o$, cuja rede de seleção é nula; $\Delta E > 0$, indicando $Rs_e > Rs_o$, cuja rede de seleção é concordante; e $\Delta E < 0$, indicando $\Delta Rs_e < Rs_o$, cuja rede de seleção é concorrente.

Tal modelo pode ser utilizado, portanto, para aferir qual momento de sua história evolutiva uma população vive e quais forças seletivas a mesma está submetida. O teste de tal metodologia em estudos consagrados indica-se como a forma mais adequada de mostrar sua real aplicabilidade.

Arnold & Wade (1984b) aplicaram seu modelo para uma população de rã-touro-americana (*Rana catesbeiana* Shaw), estudada por Howard (1979), de lagartos jamaicanos (*Anolis grahami* Gray), estudada por Trivers (1976), e de besouro-soldado (*Chauliognathus pennsylvanicus* Degeer), estudada por McCauley & Wade (1978). A partir de análises de média e variância de parâmetros conhecidos, os autores estimaram variâncias no vigor adaptativo (oportunidades de seleção), diferenciais de seleção e, conseqüentemente, resposta com seleção; bem como a contribuição de cada componente seletivo.

Segundo Crow & Kimura (1970), em relação às equações de mudanças evolucionárias, o vigor adaptativo total é definido como o número de zigotos produzidos por um zigoto, estabelecendo todo o ciclo para que a seleção não seja sub-representada. Arnold & Wade (1984b) consideraram que, em um modelo animal, os componentes de seleção principais são a viabilidade, o sucesso de acasalamento e a fertilidade dos cruzamentos, embora tal assunto tenha sido expandido originalmente em um compilado de diversos componentes de seleção pré e pós-cópula, com especial divisão entre a seleção natural e a seleção sexual (*Capítulo 2*).

O estudo longitudinal com lagartos de Trivers (1976) utilizou somente os componentes de seleção viabilidade (natural) e sucesso de acasalamento (sexual), mas sem cálculo para todos os indivíduos e com uso somente do caráter tamanho individual. Como novidade em relação ao trabalho de Howard (1979), foram realizadas estimativas para os dois sexos, coletando-se dados primeiramente para seleção natural e posteriormente para seleção sexual.

Os resultados de Arnold & Wade (1984b) indicaram que a seleção natural não apresentou diferença entre os sexos, mas a seleção sexual apresentou intensidade entre os machos quase duas vezes superior em relação às fêmeas. Além disso, considerando a maior oportunidade de seleção entre os machos, bem como as maiores médias, houve uma retroalimentação entre seleção natural e sexual, culminando em valores superiores para os machos em ambos episódios. Como conclusão, tem-se o grande nível de dimorfismo sexual

morfológico e etológico entre os sexos para a espécie e contribuição de 77,2% do componente sexual na seleção total entre os machos e 58,5% entre as fêmeas.

Um exemplo de estudo mais elaborado nesse sentido foi o realizado por Fleming & Gross (1994) com salmão-prateado (*Oncorhynchus kisutch* Walbaum) - uma espécie que se distribui por toda a costa do Oceano Pacífico. Essa espécie foi escolhida pois desenvolve caracteres sexuais secundários quando migra para a sua localidade natal e realiza a desova, incluindo o desenvolvimento de uma coloração brilhante, rosto em forma de gancho, dentes compridos na posição dos caninos e dorso com curvatura expressiva. O tamanho corporal também se mostrou uma característica relevante, com gradiente de seleção relevante para seleção natural e seleção artificial, incluindo suas aferições como comprimento e peso.

No trabalho de Fleming & Gross (1994), houve a manipulação experimental da competição dessa espécie de salmão em arenas que simulavam condições naturais, quantificando a seleção natural das fêmeas e a seleção sexual nos machos durante os casamentos, com uso de populações naturais e de populações originalmente em cativeiro. Manipulou-se, ainda, o adensamento dos organismos para estimar a função de densidade como uma causa de seleção, tal qual realizado por Wade & Kalisz (1990).

Como resultados, não se identificou qualquer ação de caracteres sexuais secundários em fêmeas, o que não demonstraria ausência de seleção sexual por si só, mas uma provável ação indireta de tal força, produto da complexa rede de correlações do tamanho corporal da espécie. Os machos sob competição, por sua vez, apresentaram 8,9 vezes a oportunidade de seleção ocorrente para as fêmeas, de maneira que o estudo identificou para o sexo masculino forte ação de seleção direcional para tamanho do rosto e comprimento corporal, mas uma força fraca quanto à coloração e não significativa quanto à curvatura do dorso (FLEMING & GROSS, 1994).

De maneira geral, a competição se mostrou bastante significativa em relação à intensidade de seleção, com um comportamento crescente nas fêmeas (aumentando com graus de competição), mas um comportamento disruptivo para os machos (sem competição inferior a com competição, mas com níveis variáveis quanto à resposta). Os efeitos foram muito mais pronunciados nos machos entre os tratamentos de competição ausente e presente, mas foram iguais entre sexos quando não houve tal efeito. O coeficiente de oportunidade de seleção foi de 0,025 para machos e fêmeas sem competição, 0,146 para fêmeas com competição e 1,298 para machos com competição.

Adicionalmente, considerando o alcance proposto para o modelo trabalhado de resposta com seleção, além dos exemplos tratados, são relevantes as expansões de tal discussão para o nível genômico e para a seleção artificial. No primeiro caso, são especialmente expressivos os trabalhos de Flanagan et al. (2016) e Flanagan & Jones (2017) com peixe-cachimbo do Golfo (*Syngnathus scovelli* Evermann & Kendall), que exhibe gravidez masculina (papel sexual invertido).

Em relação ao primeiro trabalho, coletou-se 25 indivíduos de cada sexo de doze localidades diferentes. Estudou-se populações com certo grau de isolamento, uma vez que a área de referência apresenta descontinuidade de águas rasas e baixa capacidade de dispersão juvenil, apesar de ausência de fidelidade geográfica. Foram reunidas medidas corporais, ecológicas, geográficas e genômicas. Utilizou-se a metodologia do *F_{st}*, baseado no índice de fixação de Wright (1949), e sua análoga estatística fenotípica *P_{st}*, além de análises de componentes principais (DUFORÉ-FREBOURG et al., 2014) e parametrização neutra com BAYENV2.0 (COOP et al., 2010), detectando cerca de 100 polimorfismos de nucleotídeo único (SNP's) (FLANAGAN et al., 2016)

Não houve diferença quanto ao isolamento por parâmetros ecológicos, não se confundindo adaptação com estrutura populacional. Detectou-se dimorfismo sexual, diferença fenotípica entre todas as populações e evidência de seleção sexual somente para as fêmeas (FLANAGAN et al., 2016).

No segundo trabalho citado, realizou-se uma comparação entre sexos e entre gerações com a estatística *F_{st}* e máxima verossimilhança, com contrastes populacionais para detecção de seleção gamética, seleção sexual e seleção de viabilidade. Os resultados obtidos reforçaram uma seleção sexual intensa sob as fêmeas e ausente sob os machos (FLANAGAN & JONES, 2017).

No caso de seleção artificial, é possível ainda discutir a questão relativa a plantas, as quais costumam apresentar intensidade de seleção com uma maior diversidade em programas de melhoramento genético, variando os modelos contra alelos recessivos, heterozigotos e ausência de dominância, por exemplo (BERNARDO, 2010). Em ambiente selvagem, Primack & Antonovics (1981) identificaram como componentes de seleção vegetal os graus de competitividade quanto ao número de pedúnculos (região que antecede a flor), o número médio de inflorescências (e, portanto, flores) por pedúnculo, o número médio de frutos (envoltórios) por flor, o número médio de sementes por fruto e, finalmente, a viabilidade das sementes, com essa última questão relativa ao período da germinação à fase reprodutiva.

Podem ser estabelecidas correlações entre os componentes descritos por Primack & Antonovics (1981), bem como questões de coevolução com preferência dos polinizadores pelas flores ou mesmo um conceito expandido de seleção sexual nas plantas, como descreveu Wilson (1994). Igualmente aos animais, a seleção artificial modifica todo o escopo de componentes de seleção nas plantas cultivadas por incluir objetivos e critérios do melhorista.

Quando discutidas as metodologias de melhoramento genético vegetal - e consequentemente de seleção - é primordial compreender o hábito reprodutivo da espécie, sendo exemplos clássicos as culturas da soja (*Glycine max* (L.) Merrill) e do milho (*Zea mays* L.). A primeira é autógama, reproduzindo-se majoritariamente por autofecundação, o que é frequentemente resultado de cleistogamia, ou seja, da maturação do gineceu e do androceu antes da abertura do botão floral (BENITEZ et al., 2010). A segunda é alógama, reproduzindo-se majoritariamente por fecundação cruzada, o que é frequentemente resultado de dicogamia, ou seja, da maturação do androceu e do gineceu em épocas diferentes, mesmo que em uma flor monoclina (hermafrodita) (HALLAUER et al., 2010).

Plantas autógamas costumam apresentar intensidade de seleção superior a plantas alógamas em programas de melhoramento, considerando que frequentemente formam cultivares homozigotos (linhas puras), não é explorado o vigor do híbrido (heterose) e não há declínio ou efeito deletério do indivíduo pelo cruzamento de aparentados (depressão por endogamia) (BERNARDO, 2010). Com efeito, é relevante realizar o teste do modelo em dados de melhoramento de uma planta como a soja para verificar a real possibilidade de detectar uma intensa seleção artificial e sua interação com a seleção natural.

Nesse contexto, é possível a realização do teste de forma original com o trabalho Gomes et al. (2004). Trata-se da análise genética de progênies F_6 e $F_{7:6}$ obtidas por cruzamentos em dialelo de soja. Isto é, análise de parâmetros genéticos dos genótipos segregantes da sexta geração (F_6) de um *pedigree* cujo início se deu por todos os tipos de cruzamento de um grupo de genótipos de soja, assim como da geração derivada de cruzamentos nessa geração ($F_{7:6}$).

Os autores utilizaram dez cultivares comerciais da cultura com bom desempenho à época para realizar comparações quantitativas envolvendo número de dias para a maturidade (NDM), produtividade dos grãos (PG), valor agrônômico (VA) e altura da planta na maturidade (APM), conceituando-se, respectivamente, como o período entre a semeadura e 95% das vagens maduras (em dias), a produtividade média por área dos grãos (padronizada em g/m²), um *escore* subjetivo de características de interesse agrônômico de um a cinco

(sendo um uma planta de baixo e cinco uma planta de alto desempenho) e a medida entre a base da planta e o ápice da haste principal (em cm). Os cultivares foram selecionados por apresentarem tolerância às variações de fotoperíodo, níveis altos de produtividade e divergências genéticas, sendo essas estimadas por meio de coeficientes de parentesco baseados em genealogia (GOMES et al., 2004).

O estudo em questão identificou correlações entre NDM, PG e APM e entre VA, NDM e APM de orientação positiva e magnitude mediana a alta (GOMES et al., 2004). Enfatiza-se que a correlação positiva entre NDM e PG pode ser problemática, pois maior produtividade incide no maior número de dias para a maturidade, ou seja, em menor precocidade para a planta, o que é indesejável ao produtor rural e contrasta com resultados de outros trabalhos, cuja variação ocorre mediante diferentes intensidades de seleção para a cultura no Brasil (ALLIPRANDINI & VELLO, 2004; SOARES et al., 2020).

Nesse panorama, o uso desse trabalho para análise original justificou-se (1) pela expansão do modelo, como paralelo, de seleção sexual para seleção artificial; (2) demonstração de universalidade, mostrando aplicação também em plantas, e não somente em animais; (3) uso de modelos quantitativos consagrados em situação de grande controle experimental e de estimativas acuradas de seleção; (4) modelagem com alta intensidade de seleção e, praticamente, sem efeito de dominância (somente contribuição de efeitos aditivos), por ser uma cultura comercial autógama relevante; e (5) ser um trabalho com divergência genética, uma vez que utiliza progênies.

3.2 Objetivo

Esse trabalho tem como objetivo testar a aplicabilidade do modelo desenvolvido a partir de conceitos econômicos para resposta com seleção em populações naturais e artificiais, em animais e plantas. Utiliza-se como medida-padrão a variação na evolucionabilidade.

Há realização de análise comparativa entre dados observados (estimados diretamente) e esperados (estimados indiretamente). Pressupõe-se como hipótese de nulidade (H_0) a presença de seleção natural e ausência de outras formas de seleção ou a anulação de suas forças na complexa rede final, e como hipóteses alternativas (H_a) a presença de seleção sexual ou artificial, com sobrestimativas para rede de seleção concordante e subestimativa para rede de seleção concorrente à seleção natural.

Assume-se a correspondência entre os dois fenômenos de casamento preferencial - seleção sexual e seleção artificial - na produção de uma seleção descompensada. Consideram-se dados fenotípicos e genotípicos a fim de verificar a validade do modelo em um escopo universal.

3.3 Material e métodos

3.3.1 Aplicação de modelo para seleção sexual em trabalhos clássicos com dados fenotípicos

Para demonstrar a aplicabilidade do modelo proposto para rede de seleção, utilizou-se primeiramente dados de trabalhos clássicos, assumindo suas conclusões como confirmadas, dado o tempo decorrido, e a derivação do novo modelo daquele desenvolvido por Arnold & Wade (1984a). Se corroborado o comportamento previsto, o modelo mostrar-se-ia aplicável.

Primeiramente, dos três conjuntos de dados testados por Arnold & Wade (1984b), utilizou-se o tamanho corporal (em mm) de lagartos jamaicanos de Trivers (1976). Após, testou-se o modelo com dados do robusto trabalho de Fleming & Gross (1994).

Para o primeiro conjunto de dados, utilizou-se os valores já calculados de R_s para a característica de interesse (enquanto R_{s_o}), sua i de interesse, a σ_e^2 a partir do desvio-padrão total e a σ_w^2 a partir da I total. Obteve-se indiretamente σ_p e uma estimativa específica de herdabilidade em sentido amplo.

Em posse de tais estimativas, obteve-se o que se esperaria de resposta com seleção a partir da equação deduzida. Havendo força nula na rede de seleção, seja por ausência de seleção sexual ou pela completa concordância entre os tipos de seleção, esperou-se correspondência com a resposta com seleção inicial, ou resposta com seleção esperada (R_{s_e}).

Finalmente, calculou-se as evolucionabilidades observada (E_e) e esperada (E_o) e sua variação (ΔE). O último parâmetro foi utilizado para estimar a rede de seleção.

Em relação ao trabalho de Fleming & Gross (1994), utilizou-se os dados originais das populações, constantes em um trabalho anterior (Fleming & Gross, 1992). Considerando a complexa testagem dos autores e os resultados obtidos para tamanho corporal, foram mensurados parâmetros relativos a comprimento total (mm) e *peso* somático (g) para machos e fêmeas, em populações naturais (selvagens) e artificiais (criadas), sem e com competição. O desdobramento do sexo com as variáveis (população e competição) produziu um total de oito tratamentos, considerando as duas características e, portanto, 16 fontes de resultado.

Para demonstrar a aplicabilidade do modelo, utilizou-se para ambas características mensuradas as médias da população original enquanto média dos pais e seu desvio-padrão como desvio-padrão ambiental (FLEMING & GROSS, 1992). A partir do estudo mais recente (FLEMING & GROSS, 1994), repetiu-se o valor médio das populações como média dos filhos para ausência e presença de competição, uma vez que os dados brutos não foram disponibilizados nesse caso. O valor de intensidade de seleção foi utilizado de forma igual para ambas características e ambas naturezas populacionais com base nos valores de gradiente de seleção relativo fornecido no último estudo para tamanho corporal sob as variáveis *ausência de competição* (machos e fêmeas), *fêmeas com competição* e *machos com competição*. Importante destacar que se utilizou sempre parâmetros médios de competição para fins de simplificação, dado comportamento complexo do efeito de densidade mencionado nos machos. As estimativas foram semelhantemente manejadas, chegando-se também a uma herdabilidade em sentido amplo e ΔE

Tomou-se como interessante, ainda, observar os resultados do estudo quanto à natureza de seleção e testá-los originalmente com o modelo desenvolvido. No estudo, Fleming & Gross (1992) notaram que o aumento da densidade dos casamentos provocou diminuição da área destinada à construção de ninhos, inflacionado a variância no sucesso reprodutivo e, conseqüentemente, a oportunidade de seleção, embora não tenha sido detectado efeito significativo ou interação entre densidade e seleção de caracteres para as fêmeas. Para os machos, porém, a densidade afetou dramaticamente a seleção sexual, com variações no tamanho corporal, mas com a intensidade de seleção transformando a seleção direcional em disruptiva.

Detectou-se uma seleção diretamente proporcional ao número de machos sexualmente ativos. Observou-se que a densidade de casamentos pôde modificar a oportunidade de seleção, o comportamento da seleção sexual, a força da seleção natural e da seleção sexual e a natureza de seleção. Assim, no presente trabalho testou-se a diferença entre machos e fêmeas e entre diferentes densidades para, a partir de diferentes naturezas de seleção, obter-se uma rede de seleção concorrente, nula ou concordante.

3.3.2 Aplicação de modelo para seleção sexual em trabalho prévio com dados genotípicos

Utilizou-se os dados do trabalho de Flanagan et al. (2016) com peixe-cachimbo. Nesse, os autores identificaram ação das seleções natural e sexual, com evidência de isolamento por distância, adaptação local e variação fenotípica simultaneamente contribuindo com a diferenciação populacional. Os polimorfismos detectados demonstraram associação

com as características ambientais de temperatura, salinidade e colonização de algas marinhas. As medidas que apresentaram diferenciação entre sexos e populações de maneira geral foram comprimento de abertura do focinho, comprimento da cauda e profundidade do corpo, mensuradas em mm.

A fim de relacionar a divergência genética e o isolamento adaptativo, no presente trabalho foram utilizadas as comparações de F_{st} para selecionar as populações geneticamente mais próximas (menores valores) e mais distantes (maiores valores), presumindo-se que a distância genética apresentaria relação de proporcionalidade com a adaptação local. Tomou-se como hipótese a existência de seleção concordante como resultado da seleção direcional sequencial como resposta adaptativa, mas considerando que graus elevados de limitações ambientais poderiam modelar seleção concorrente.

No estudo, as doze populações distribuíram-se entre os estados americanos do Texas (três populações), localizado a oeste do Golfo, da Flórida (oito populações), localizada a leste da região, e do Alabama (uma população), entre os dois estados citados. Foram selecionadas as duas comparações com maiores e menores resultados de F_{st} , sendo as primeiras contrastantes entre populações do Texas e da Flórida (FLCC x TXCB, $F_{st} = 0,0542$; FLHB x TXCB, $F_{st} = 0,0535$) e as últimas entre populações apenas da Flórida (FLPB x FLHB, $F_{st} = 0,0072$; FLKB x FLSG, $F_{st} = 0,0072$). Consistentemente, as duas populações da Flórida contrastantes com as do Texas localizavam-se além da península (permitindo grande isolamento geográfico), enquanto os dois pares de populações da Flórida semelhantes entre si eram cada um oriundos de localidades vizinhas.

Os resultados médios das três características fenotípicas citadas (comprimento de abertura do focinho, comprimento da cauda e profundidade do corpo), bem como de comprimento da cabeça e profundidade do focinho (também em mm), foram utilizados para as comparações dos quatro pares de populações. As diferenças entre as médias observadas foram consideradas como Rs_o , modelando-se como direção de cada comparação aquela que promovesse o maior número de valores positivos.

A heterozigosidade observada (Het_o) foi utilizada como medida genômica indireta de oportunidade de seleção. Os resultados de ΔE foram comparados entre si quanto à similaridade genética das populações (F_{st}), aos sexos, à significância das características fenotípicas no estudo original e à análise compilada de seus autores. Adicionalmente, foram comparadas entre populações os dados, disponíveis no estudo original, de média da temperatura nos últimos dez anos ($^{\circ}\text{C}$), variância de temperatura nos últimos dez anos ($^{\circ}\text{C}$),

temperatura média coletada (°C), média de salinidade nos últimos dez anos (ppm), salinidade média coletada (ppm) e índice de algas marinhas (medida não-paramétrica crescente de 1 a 5).

3.3.3 Aplicação de modelo para seleção artificial em análise original

Uma vez que se testou o modelo para seleção sexual em trabalhos previamente desenvolvidos, julgou-se útil utilizar dados não previamente modelados para esse fim, bem como expandir a abrangência do teste para seleção artificial. Escolheu-se o trabalho de Gomes et al. (2004), com dados disponibilizados a partir de experimento a campo (Gomes, 1995). Considerando a geração $F_{7:6}$ como a adequada para testar a resposta com seleção e que houve tal mensuração proporcionalmente em relação à média, realizou-se dois testes do modelo.

Em uma primeira análise genérica, selecionou-se as características NMD e PG, as quais apresentaram resultados consistentes e responsivos à seleção. Os valores médios dos pais e da progênie $F_{7:6}$ foram utilizados como parâmetros de σ_p^2 , h^2 e, com base na variância estimada como erro efetivo médio (σ_{ef}^2), σ_e^2 , sendo o último fato realizado como proposto por Cochran & Coz (1957). A Rs_o foi estimada a partir da diferença da média da progênie pela média dos pais. A partir da porcentagem dos pais superiores em relação à média de todos os pais, entendeu-se haver indicação de uma medida esperada de seleção artificial, em termos relativos, correspondendo à i .

Considerando que o estudo apresentou estimativas de Rs somente para PG de progênies na geração $F_{7:6}$, utilizou-se tal informação para uma segunda análise. A partir da tabela de dados relativos (%) com a proporção de progênies que se desempenharam superiormente a 50%, selecionou-se os melhores cruzamentos (seis no total) para testar a consistência do modelo em casos individuais de alto desempenho. Os cruzamentos tidos como superiores nesse quesito, a partir de todos os possíveis disponíveis em Gomes et al. (2004), foram, respectivamente em ordem decrescente, das cultivares IAC4 com IAC9 (identificado no estudo como cruzamento 3x7), IAC6 com OCEPAR-SS-1 (cruzamento 5x10), EMGOPA-301 com IAC11 (cruzamento 2x8), IAC4 com IAC5 (cruzamento 3x4), FT-Cristalina com Santa Rosa (cruzamento 1x9) e EMGOPA-301 com IAC9 (cruzamento 2x7).

Utilizou-se estimativas semelhantes ao primeiro teste, embora com os valores individuais dos pais e dos cruzamentos, e não das médias, para σ_p^2 e h^2 . A variância ambiental foi a mesma utilizada no teste anterior e houve cálculo da média simples dos pais para a estimativa da Rs_o juntamente à média da progênie do cruzamento em específico. Utilizou-se a

estimativa de média dos pais relativa à média total, cujo cálculo da média simples forneceu um valor percentual de força da seleção, conceituado como i .

À semelhança dos estudos com seleção sexual, obteve-se a Rs_e a partir do produto de i , σ_p^2 e h^2 . Realizou-se a comparação de medidas esperadas e observadas e calculou-se ΔE . Os resultados do primeiro teste foram comparados com os resultados do estudo de Gomes et al. (2004) e os resultados do segundo teste entre os seus próprios cruzamentos e com os resultados do primeiro teste.

Para aumentar a consistência da análise, especialmente em relação ao primeiro teste, tentou-se estimar as naturezas de seleção - se direcional, balanceadora ou disruptiva. Para tal, utilizou-se o modelo adaptado da análise original com a proposta de Lande & Arnold (1983), modelando a primeira situação com uma função como linear (positiva ou negativa), a segunda situação com uma função quadrática com concatenação para cima e a terceira situação uma função quadrática com concatenação para baixo, considerando-se Rs_o e σ_g^2 . Adicionalmente e semelhantemente ao realizado por Fleming & Gross (1994), realizou-se uma análise não-paramétrica dos dados para a construção de superfícies adaptativas com *splines* cúbicas, conforme proposto por Schluter (1988), utilizando-se máxima verossimilhança para cálculo do gráfico mais adequado. Assim, além da comparação de tais resultados com as aferições de rede de seleção, comparou-se os dois métodos de determinação da natureza de seleção, detectando-se vieses e eventual influência entre os dois fenômenos.

3.3.4 Teste de hipótese

As comparações de variação de evolucionabilidade, de forma bicaudal, foram realizadas para todas as populações pelo teste t a partir da função $t.test$ na interface R (R, 2016). Considerou-se significância de 5% de probabilidade e, uma vez que a comparação utiliza o mesmo número de indivíduos e uma variância-padrão, os valores observados e esperados de evolucionabilidade foram comparados a partir da estatística t , sob pressuposição de normalidade já verificada anteriormente nos estudos, em que:

$$t = \frac{E_e - E_o}{s \cdot \sqrt{\frac{2}{n}}}$$

sendo s o desvio-padrão adotado e n o tamanho da amostra. Para tal considera-se o número de graus de liberdade $2n - 2$.

3.4 Resultados

3.4.1 Aplicação de modelo para seleção sexual em trabalhos clássicos com dados fenotípicos

A aplicação da metodologia nos dados de Trivers (1976), utilizados no trabalho de Arnold & Wade (1984b), demonstrou seleção concordante para os machos e concorrente para as fêmeas. Tal panorama ocorreu porque as estimativas de resposta com seleção esperada foram similares, embora a resposta com seleção observada dos machos tenha sido mais de cinco vezes o valor das fêmeas. Dessa maneira, a resposta com seleção observada superou a esperada entre os machos, enquanto foi inferior para as fêmeas (0,26 contra -0,49).

É relevante ponderar que os valores similares de resposta com seleção devem-se a uma compensação entre a maior variância fenotípica das fêmeas, ao passo que houve maior intensidade de seleção entre os machos. Havendo maior variabilidade entre os fenótipos de sexo feminino, evidentemente houve maior variabilidade quanto ao vigor adaptativo e, portanto, maior oportunidade de seleção.

No que se refere aos dados de salmão-prateado de Fleming & Gross (1992, 1994), os coeficientes de variação obtidos a partir da metodologia proposta foram majoritariamente adequados, conforme outros trabalhos com a mesma espécie (ARAI, 1981; VAN DEN BERGHE & GROSS, 1989). Para comprimento corporal, os mesmos variaram de 2,18% a 15,85%. Para peso somático, porém, todos os valores adequados variaram de 9,24% a 16,83%, sendo exceções 47,07% para as fêmeas de população selvagem com competição média e 67,36% para os machos de população selvagem com competição média.

Compreende-se como ligeiramente limitadas as estimativas de herdabilidade, por serem indiretas e não obtidas pelo conjunto total de dados originais. De todo modo, tais estimativas foram moderadas a elevadas, o que é esperado segundo publicações do gênero (HERSHBERGER et al., 1990; MOSSEAU et al., 1997).

Os resultados quanto ao tipo de seleção sofrido, com base na variação na evolucionabilidade, foram majoritariamente correspondentes entre comprimento corporal (Tabela 3.1) e peso somático (Tabela 3.2). Todas as amostras de fêmeas apresentaram seleção concorrente para ambos parâmetros de tamanho corporal. À exceção dos machos de população selvagem sem competição, que apresentaram seleção concorrente para comprimento corporal e neutra para peso somático, todas outras amostras de machos apresentaram rede de seleção neutra para ambos parâmetros.

É relevante dizer que a amostra destoante apresentou somente uma pequena evidência de ΔE negativa para tamanho corporal, ligeiramente inferior às demais, o que também ocorreu para peso somático, embora tal fato não seja significativo. Considera-se que houve situação de limite entre rede de seleção neutra e concorrente, o que poderia delinear erro de tipo I. Há, ainda, a possibilidade de tal população apresentar a menor competição de fato, por habitar ambiente selvagem e com baixa densidade (*ausência de competição*, no estudo), modificando a natureza da seleção sofrida e, portanto, a rede de seleção em relação às demais, o que poderia ser encontrado em um modelo quadrático.

Tabela 3.1 - Rede de seleção calculada com base na variação da evolucionabilidade (ΔE), a partir de respostas com seleção observada (Rs_o) e esperada (Rs_e) para tamanho corporal, obtidas com parâmetro de comprimento total (mm) de oito amostras de salmão prateado (*Oncorhynchus kisutch* Walbaum) extraídas dos trabalhos de Flemming & Gross (1992, 1994), diferindo quanto ao sexo, ao manejo e à competição.

Sexo	Competição	População	Rs_o (mm)	Rs_e (mm)	ΔE	Rede de seleção
Feminino	Ausente	Criada	-0,10	8,09	-0,35*	Concorrente
Feminino	Ausente	Selvagem	7,40	9,36	-0,17*	Concorrente
Feminino	Média	Criada	17,00	21,28	-0,17*	Concorrente
Feminino	Média	Selvagem	0,90	28,99	-0,34*	Concorrente
Masculino	Ausente	Criada	37,90	40,30	-0,10	Nula
Masculino	Ausente	Selvagem	19,10	23,15	-0,16*	Concorrente
Masculino	Média	Criada	12,40	10,23	0,10	Nula
Masculino	Média	Selvagem	14,70	7,87	0,10	Nula

*indica resultados significativos com $\alpha = 5\%$

Tabela 3.2 - Rede de seleção calculada com base na variação da evolucionabilidade (ΔE), a partir de respostas com seleção observada (Rs_o) e esperada (Rs_e) para tamanho corporal, obtidas com parâmetro de peso somático (g) de oito amostras de salmão prateado (*Oncorhynchus kisutch* Walbaum) extraídas dos trabalhos de Flemming & Gross (1992, 1994), diferindo quanto ao sexo, ao manejo e à competição. .

Sexo	Competição	População	Rs_o (mm)	Rs_e (mm)	ΔE	Rede de seleção
Feminino	Ausente	Criada	87,00	140,93	-0,23*	Concorrente
Feminino	Ausente	Selvagem	199,00	229,36	-0,14*	Concorrente
Feminino	Média	Criada	306,00	352,73	-0,14*	Concorrente
Feminino	Média	Selvagem	-178,00	315,02	-0,41*	Concorrente
Masculino	Ausente	Criada	971,00	992,13	-0,06	Nula
Masculino	Ausente	Selvagem	585,00	608,91	0,08	Nula
Masculino	Média	Criada	437,00	416,58	0,06	Nula
Masculino	Média	Selvagem	1216,00	1131,81	0,07	Nula

*indica resultados significativos com $\alpha = 5\%$

3.4.2 Aplicação de modelo para seleção sexual em trabalho prévio com dados genotípicos

Os resultados da aplicação do modelo para as características do peixe-cachimbo foram variáveis quanto à rede de seleção concordante, nula e concorrente, sendo sua interpretação mais complexa do que para os dados de salmão prateado. Além de se compararem contrastes populacionais diferentes, ainda foram testadas características que não se mostraram coletivamente significativas para a seleção sexual, fora análise dos fatores ambientais.

De maneira geral, os ganhos de seleção para as características significativas para seleção sexual no estudo original de Flanagan et al. (2016) (comprimento de abertura do focinho, comprimento da cauda e profundidade do corpo) apresentaram uma direção clara, de maneira em que as diferenças entre a população tida como medianamente superior e a tida como inferior não geraram respostas com seleção negativas, não havendo qualquer ajuste necessário. Em oposição, entre as características não significativas previamente em geral para a seleção sexual (comprimento da cabeça e profundidade do focinho), de 16 fontes de variação (dois sexos em quatro contrastes populacionais para duas características), seis foram negativas e exigiram ajuste de sinal.

Considerando o comprimento de abertura do focinho como o mais relevante no trabalho de Flanagan et al. (2016), nota-se que os resultados aqui obtidos foram consistentes (Tabela 3.3). Entre as populações contrastantes, a rede de seleção mostrou-se concordante para as fêmeas, indicando seleção sexual descompensada, ao passo que mostrou-se nula para

os machos, indicando ausência de seleção. Entre as populações semelhantes geneticamente, notou-se majoritária presença de seleção concorrente, indicando *trade-off* adaptativo.

As outras duas características significativas como caracteres sexuais secundários apresentaram redes de seleção variáveis. Isoladamente, o comprimento da cauda foi ilustrativo ao demonstrar rede de seleção concordante ou nula para as fêmeas de populações contrastantes, rede de seleção concorrente para os machos das populações contrastantes e rede de seleção variável para fêmeas e machos das populações geneticamente semelhantes (Tabela 3.4). Os resultados foram altamente variáveis para profundidade do corpo, não sendo informativos por si só (Tabela 3.5).

Situação semelhante foi encontrada para comprimento da cabeça e profundidade do focinho. O comprimento da cabeça teve comportamento variável de maneira genética (Tabela 3.6), enquanto a última característica apresentou rede de seleção nula para todas as populações contrastantes, enquanto resultado variável para as populações semelhantes (Tabela 3.7).

Agrupando-se os dados, os resultados mostram-se mais informativos. Considerando que há um ordenamento quanto ao *trade-off* de seleção concordante para a seleção concorrente, passando pela seleção nula, há um maior acúmulo geral de *trade-offs* em características não-significativas em relação às significativas para a seleção sexual, em populações semelhantes em detrimento das populações contrastantes geneticamente e, quando consideradas as características significativas e as populações contrastantes, em machos em detrimento das fêmeas.

Tabela 3.3 - Rede de seleção calculada com base na variação da evolucionabilidade (ΔE), a partir de respostas com seleção observada (RS_o) e esperada (RS_e) para o carácter comprimento de abertura do focinho (mm) de quatro contastes populacionais de peixe-cachimbo do Golfo (*Syngnathus scovelli* Evermann & Kendal) extraídas dos trabalhos de Flanagan et al. (2016), diferindo quanto ao sexo. Os dois primeiros contrastes populacionais referem-se a populações mais divergentes geneticamente, enquanto os dois últimos contrastes populacionais referem-se a populações mais semelhantes geneticamente. σ_e refere-se ao desvio-padrão ambiental.

Contraste	Sexo	F_{st}	RS_o (mm)	RS_e (mm)	σ_e (mm ²)	ΔE	Rede de seleção
FLCC x TXCB	Feminino	0,05	4,14	3,37	3,88	0,20*	Concordante
FLCC x TXCB	Masculino	0,05	4,02	3,50	4,06	0,13	Nula
FLHB x TXCB	Feminino	0,05	4,08	3,04	3,54	0,29*	Concordante
FLHB x TXCB	Masculino	0,05	2,95	3,38	3,99	-0,11	Nula
FLPB x FLHB	Feminino	0,01	-1,44	-4,60	5,55	0,57*	Concordante
FLPB x FLHB	Masculino	0,01	1,34	2,76	3,18	-0,45*	Concorrente
FLKB x FLSG	Feminino	0,01	2,89	4,24	5,38	-0,25*	Concorrente
FLKB x FLSG	Masculino	0,01	1,03	2,70	3,27	-0,51*	Concorrente

*indica resultados significativos com $\alpha = 5\%$

Tabela 3.4 - Rede de seleção calculada com base na variação da evolucionabilidade (ΔE), a partir de respostas com seleção observada (RS_o) e esperada (RS_e) para o carácter comprimento da cauda (mm) de quatro contrastes populacionais de peixe-cachimbo do Golfo (*Syngnathus scovelli* Evermann & Kendal) extraídas dos trabalhos de Flanagan et al. (2016), diferindo quanto ao sexo. Os dois primeiros contrastes populacionais referem-se a populações mais divergentes geneticamente, enquanto os dois últimos contrastes populacionais referem-se a populações mais semelhantes geneticamente. σ_e refere-se ao desvio-padrão ambiental.

Contraste	Sexo	F_{st}	RS_o (mm)	RS_e (mm)	σ_e (mm ²)	ΔE	Rede de seleção
FLCC x TXCB	Feminino	0,05	4,68	4,94	5,73	-0,05	Nula
FLCC x TXCB	Masculino	0,05	1,24	5,45	6,40	-0,66*	Concorrente
FLHB x TXCB	Feminino	0,05	6,01	4,60	5,47	0,26*	Concordante
FLHB x TXCB	Masculino	0,05	1,61	5,31	6,32	-0,59*	Concorrente
FLPB x FLHB	Feminino	0,01	1,34	4,13	4,78	-0,58*	Concorrente
FLPB x FLHB	Masculino	0,01	4,26	4,06	4,68	0,04	Nula
FLKB x FLSG	Feminino	0,01	4,15	2,41	5,02	0,35*	Concordante
FLKB x FLSG	Masculino	0,01	1,62	4,44	5,47	-0,52*	Concorrente

*indica resultados significativos com $\alpha = 5\%$

Tabela 3.5 - Rede de seleção calculada com base na variação da evolucionabilidade (ΔE), a partir de respostas com seleção observada (RS_o) e esperada (RS_e) para o caráter profundidade do corpo (mm) de quatro contrastes populacionais de peixe-cachimbo do Golfo (*Syngnathus scovelli* Evermann & Kendal) extraídas dos trabalhos de Flanagan et al. (2016), diferindo quanto ao sexo. Os dois primeiros contrastes populacionais referem-se a populações mais divergentes geneticamente, enquanto os dois últimos contrastes populacionais referem-se a populações mais semelhantes geneticamente. σ_e refere-se ao desvio-padrão ambiental.

Contraste	Sexo	F_{st}	RS_o (mm)	RS_e (mm)	σ_e (mm ²)	ΔE	Rede de seleção
FLCC x TXCB	Feminino	0,05	0,04	0,46	0,53	-0,79*	Concorrente
FLCC x TXCB	Masculino	0,05	0,33	0,48	0,55	-0,28*	Concorrente
FLHB x TXCB	Feminino	0,05	0,62	0,53	0,64	0,13	Nula
FLHB x TXCB	Masculino	0,05	0,51	0,43	0,50	0,17*	Concordante
FLPB x FLHB	Feminino	0,01	-0,32	-0,62	0,72	0,42*	Concordante
FLPB x FLHB	Masculino	0,01	0,15	0,41	0,48	-0,55*	Concorrente
FLKB x FLSG	Feminino	0,01	0,49	0,52	0,62	-0,04	Nula
FLKB x FLSG	Masculino	0,01	0,53	0,48	0,59	0,08	Nula

*indica resultados significativos com $\alpha = 5\%$

Tabela 3.6 Rede de seleção calculada com base na variação da evolucionabilidade (ΔE), a partir de respostas com seleção observada (Rs_o) e esperada (Rs_e) para o caráter comprimento da cabeça (mm) de quatro contrastes populacionais de peixe-cachimbo do Golfo (*Syngnathus scovelli* Evermann & Kendal) extraídas dos trabalhos de Flanagan *et al.* (2016), diferindo quanto ao sexo. Os dois primeiros contrastes populacionais referem-se a populações mais divergentes geneticamente, enquanto os dois últimos contrastes populacionais referem-se a populações mais semelhantes geneticamente. σ_e refere-se ao desvio-padrão ambiental.

Contraste	Sexo	F_{st}	Rs_o (mm)	Rs_e (mm)	σ_e (mm ²)	ΔE	Rede de seleção
FLCC x TXCB	Feminino	0,05	0,77	0,62	0,74	0,21*	Concordante
FLCC x TXCB	Masculino	0,05	0,79	0,59	0,74	0,27*	Concordante
FLHB x TXCB	Feminino	0,05	0,56	0,51	0,67	0,07	Nula
FLHB x TXCB	Masculino	0,05	0,40	0,55	0,66	-0,23*	Concorrente
FLPB x FLHB	Feminino	0,01	-0,12	-0,56	0,57	0,77*	Concordante
FLPB x FLHB	Masculino	0,01	0,25	0,49	0,49	-0,50*	Concorrente
FLKB x FLSG	Feminino	0,01	0,45	0,60	0,54	-0,27*	Concorrente
FLKB x FLSG	Masculino	0,01	-0,11	-0,56	0,53	0,84*	Concordante

*indica resultados significativos com $\alpha = 5\%$

Tabela 3.7 - Rede de seleção calculada com base na variação da evolucionabilidade (ΔE), a partir de respostas com seleção observada (RS_o) e esperada (RS_e) para o cará profundidade do focinho (mm) de quatro contastes populacionais de peixe-cachimbo do Golfo (*Syngnathus scovelli* Evermann & Kendal) extraídas dos trabalhos de Flanagan *et al.* (2016), diferindo quanto ao sexo. Os dois primeiros contrastes populacionais referem-se a populações mais divergentes geneticamente, enquanto os dois últimos contrastes populacionais referem-se a populações mais semelhantes geneticamente. σ_e refere-se ao desvio-padrão ambiental.

Contraste	Sexo	F_{st}	RS_o (mm)	RS_e (mm)	σ_e (mm)	ΔE	Rede de seleção
FLCC x TXCB	Feminino	0,05	0,27	0,19	0,76	0,11	Nula
FLCC x TXCB	Masculino	0,05	0,20	0,18	0,68	0,02	Nula
FLHB x TXCB	Feminino	0,05	0,21	0,18	0,62	0,05	Nula
FLHB x TXCB	Masculino	0,05	0,13	0,19	0,65	-0,09	Nula
FLPB x FLHB	Feminino	0,01	-0,05	-0,19	0,66	0,21*	Concordante
FLPB x FLHB	Masculino	0,01	-0,01	-0,22	0,66	0,31*	Concordante
FLKB x FLSG	Feminino	0,01	0,15	0,17	0,76	-0,02	Nula
FLKB x FLSG	Masculino	0,01	0,05	0,21	0,68	-0,24*	Concorrente

*indica resultados significativos com $\alpha = 5\%$

Finalmente, os resultados ambientais confirmaram as aferições geográficas e as diferenças genéticas. As populações com maior F_{st} , além de serem mais distantes, exibiram maiores diferenças de temperatura, salinidade e índices de algas marinhas do que as populações com menor F_{st} . Evidentemente, os resultados mais consistentes foram aqueles que trabalharam com parâmetros médios - no caso os aferidos nos últimos dez anos para temperatura e salinidade (Fig. 3.1).

Temperatura (°C) e salinidade (ppm) médias de 2004-2014

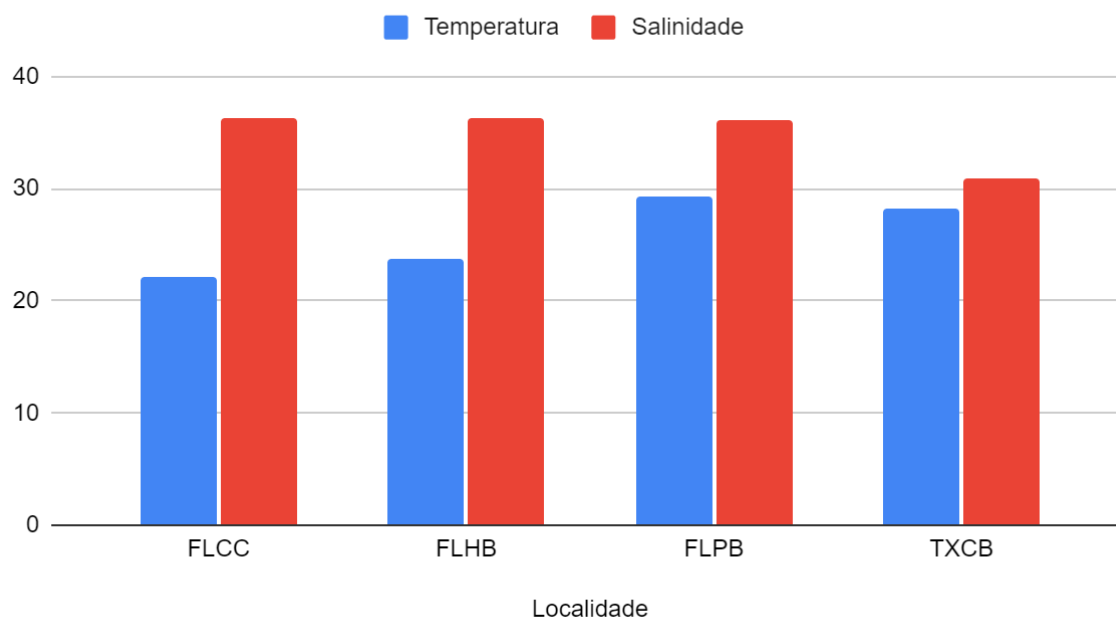


Figura 3.1 - Mensurações médias, coletadas de 2004 a 2014, das intermediações oceânicas de temperatura (°C) e salinidade (ppm) de quatro localidades do Golfo do México - três na Flórida (FLCC, FLHB e FLPB) e uma no Texas (TXCB) - onde foi obtido material biológico por Flanagan *et al.* (2016). As médias dos dez anos consideraram medidas dentro de $\pm 0,5^\circ$ de latitude e longitude em cada direção (norte, sul, leste e oeste) a partir do ponto de coleta do World Oceans Database (Ocean Climate Laboratory, 1984).

Observou-se grande variabilidade quanto à variância de temperatura, mas baixa variabilidade quanto à temperatura média dos seis locais. A salinidade mostrou-se o fator mais impactante na variação de maneira geral - sobretudo o parâmetro médio aferido nos últimos dez anos - com direção oposta ao índice de algas marinhas.

3.4.3 Aplicação de modelo para seleção artificial em análise original

Os parâmetros de número de dias para maturidade (NDM) e produtividade dos grãos (PG), em g/m^2 , foram altamente correlacionados no estudo original, tanto fenotipicamente ($r_{p(NDM \times PG)} pais = 0,892$), como genotipicamente ($r_{g(NDM \times PG)} pais = 0,912$). Assim, foi esperado resultado similar para ambos, como ocorreu em sentido modular com a variação de evolucionabilidade, com $|\Delta E| = 0,19$ para a primeira característica e $|\Delta E| = 0,20$ para a segunda característica (Tabela 3.8).

Tabela 3.8 - Rede de seleção calculada com base na variação da evolucionabilidade (ΔE), a partir de respostas com seleção observada (RS_o) e esperada (RS_e) para número de dias para maturidade (NDM) e produtividade de grãos (PG), em g/m², de ensaios com soja (*Glycine max* (L.) Merrill) gerados por Gomes (1995). σ_p^2 , σ_e^2 e h^2 indicam, respectivamente, variância fenotípica, variância ambiental e herdabilidade em sentido estrito.

Parâmetros	NDM	PG
RS_o **	1,14	-19,47
σ_p^{2***}	49,72	5.540,38
σ_e^{2***}	26,90	13.169,35
h^2	0,74	0,29
i	0,03	0,15
RS_e **	0,18	3,21
ΔE	0,19*	-0,20*
Rede de seleção	Concordante	Concorrente

*indica resultados significativos com $\alpha = 5\%$

**indica dados brutos (dias para NDM e g/m² para PG)

***indica dados elevados ao quadrado (dias² para NDM e (g/m²)² para PG)

Não houve, portanto, rede de seleção neutra, com evidência de seleção concordante ($RS_o > RS_e$) para NDM e evidência de seleção concorrente ($RS_o < RS_e$) para PG. Tais fatos indicam seleção direcional para o primeiro caráter, não havendo a mesma previsão para o para o segundo pela correlação de ambos, ainda que seja essa a natureza intentada no programa de melhoramento genético.

Tais aferições de natureza com seleção foram confirmadas parcialmente. Para NDM houve, de fato, intensa seleção direcional positiva, o que foi modelado corretamente pelo método original deduzido das acepções de Lande & Arnold (1983). O método de Schluter não corrigiu qualquer direção e foi modelado por um polinômio de grau 6 crescente, exibindo certa tendência exponencial. Modelou-se uma função linear crescente (Fig. 3.2), cuja linha média foi definida pela equação:

$$(1,91) x - 4,90$$

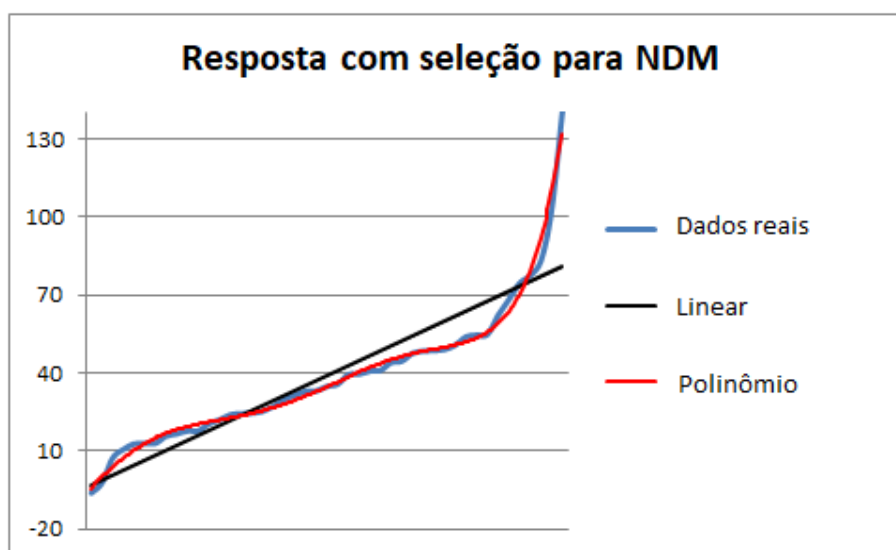


Figura 3.2 - Demonstração gráfica bidimensional da resposta com seleção em função da variância genotípica para número de dias para maturidade (NDM) de ensaios com soja (*Glycine max* (L.) Merrill) gerados por Gomes (1995). A linha azul é a mera extrapolação dos dados, a linha preta é sua tendência geral enquanto função linear e a linha vermelha a aplicação de um modelo polinomial, obtendo-se uma função de sexto grau. Ambas funções acompanharam a conclusão de seleção direcional para o caráter.

Para PG, porém, os resultados não indicaram uma clara função direcional. Tal questão mostra-se consistente segundo a aceção de que a seleção concordante está ligada a essa natureza de seleção, tendo sido obtido para esse caráter uma seleção concorrente. O uso do modelo original com base na proposta de Lande & Arnold (1983) foi modelado por uma função quadrática com concatenação para cima, indicando seleção disruptiva (Fig. 3.3). O baixo coeficiente angular (0,02) demonstrou possibilidade de seleção fraca, a qual, enviesada, poderia exibir outra natureza. A equação média obtida caracterizou-se como:

$$(0,02) x^2 - (0,79) x - 13,89$$

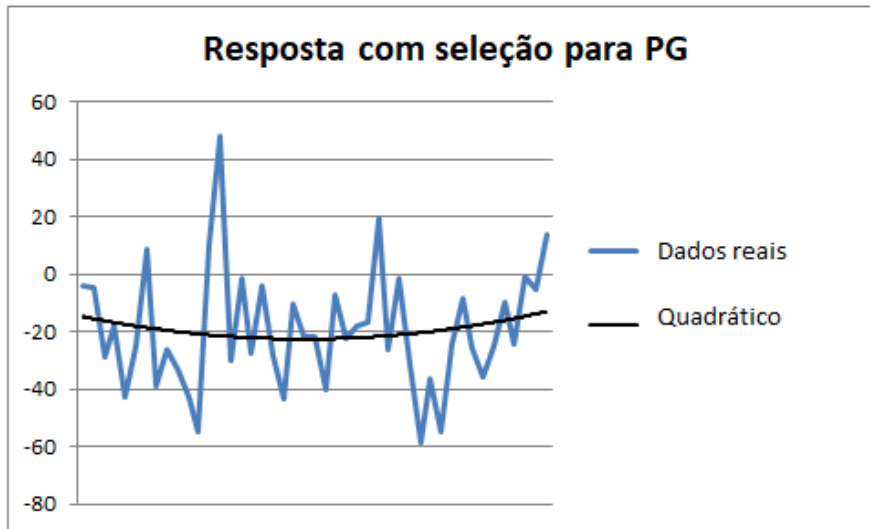


Figura 3.3 - Demonstração gráfica bidimensional da resposta com seleção em função da variância genotípica para produtividade dos grãos (PG), em g/m², de ensaios com soja (*Glycine max* (L.) Merrill) gerados por Gomes (1995). A linha azul é a mera extrapolação dos dados e a linha preta sua tendência geral enquanto função quadrática. Há indicação de uma seleção disruptiva fraca.

A aplicação adaptada do método de Schluter (1988) foi modelada por um polinômio de grau 5, muito embora os coeficientes que indicaram uma função de grau superior a 2 foram baixos (respectivamente, -3.10^{-6} , 6.10^{-4} e -4.10^{-2}). A equação foi definida por:

$$- (3.10^{-6}) x^5 + (6.10^{-4}) x^4 - (4.10^{-2}) x^3 + x^2 + (9,03) x + 1,47$$

A análise gráfica mostra uma tendência que poderia indicar uma seleção direcional enviesada. Contudo, majoritariamente, apesar da formação de um *vale bipartido*, não se refuta por completo o modelo de seleção disruptiva, indicando provável complexidade na aferição do panorama adaptativo desse caráter por sua correlação com NDM (Fig. 3.4).

No tocante ao teste de cruzamentos superiores para PG, as médias dos pais variaram de 189,02 g/m² a 297,22 g/m² (média geral de 258,82 g/m²), sem correlação significativa entre os casamentos superiores e inferiores, uma vez que as respostas com seleção foram variáveis. Quanto à média dos filhos, os valores apresentaram média de 265,53 g/m² e desvio-padrão de 37,50 g/m². A variância fenotípica variou de 3.029,14 (g/m²)² a 5.435,06 (g/m²)² (Tabela 3.9). As estimativas de herdabilidade foram baixas a moderadas

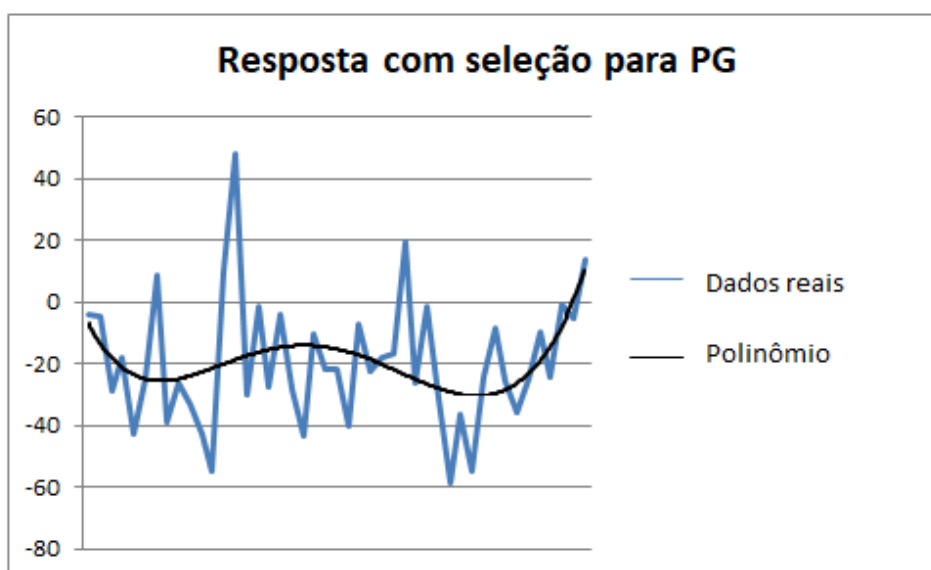


Fig. 3.4 - Demonstração gráfica bidimensional da resposta com seleção em função da variância genotípica para produtividade dos grãos (PG), em g/m², de ensaios com soja (*Glycine max* (L.) Merrill) gerados por Gomes (1995). A linha azul é a mera extrapolação do modelo e a linha preta a aplicação de um modelo polinomial, obtendo-se uma função de quinto grau. Indica-se complexidade no panorama adaptativo, mas sem refutar o modelo simplificado de seleção disruptiva.

Tabela 3.9 - Parâmetros utilizados de variância fenotípica (σ_p^2), (em g/m²)², herdabilidade (h^2) e intensidade de seleção dos cruzamentos que apresentaram proporção de progênie superior a 50% na geração $F_{7:6}$ para produtividade de grãos (g/m²) a partir de ensaios com soja (*Glycine max* (L.) Merrill) gerados por Gomes (1995).

Cruzamentos	σ_p^2	h^2	i
Cruzamento 3x7	4653,45	0,16	0,06
Cruzamento 5x10	4705,43	0,17	0,10
Cruzamento 2x8	3029,14	0,29	-0,24
Cruzamento 3x4	3959,41	0,02	-0,17
Cruzamento 1x9	5086,10	0,23	0,18
Cruzamento 2x7	5435,06	0,28	0,15

Tendo em vista a adequação dos resultados, os valores de Rs_e dos seis cruzamentos variaram de -2,54 g/m² a 2,99 g/m². Os resultados de Rs_o foram lógicos, assim como as evidências de rede de seleção encontradas. Os dois cruzamentos superiores apresentaram Rs_o de, aproximadamente, 10,28 g/m² e 48,36 g/m² e evidência de seleção concordante, os três cruzamentos intermediários apresentaram Rs_o de -3,74 g/m², 8,60 g/m² e -1,64 g/m² e

evidência de seleção neutra e o cruzamento inferior Rs_o de -21,61 g/m² e evidência de seleção concorrente - essa última em semelhança aos resultados gerais (Tabela 3.10).

Tabela 3.10 - Rede de seleção calculada com base na variação da evolucionabilidade (ΔE), a partir de respostas com seleção observada (Rs_o) e esperada (Rs_e) para produtividade de grãos (g/m²), obtidas com cruzamentos que apresentaram proporção de progênes superior a 50% na geração $F_{7,6}$ a partir de ensaios com soja (*Glycine max* (L.) Merrill) gerados por Gomes (1995).

Cruzamentos	Rs_o	Rs_e	ΔE	Rede de seleção
Cruzamento 3x7	10,28	-0,67	0,09*	Concordante
Cruzamento 5x10	48,36	-0,21	0,42*	Concordante
Cruzamento 2x8	-3,34	-2,54	0,01	Nula
Cruzamento 3x4	8,60	-0,33	0,07	Nula
Cruzamento 1x9	-1,64	1,55	0,00	Nula
Cruzamento 2x7	-21,61	2,99	-0,16*	Concorrente

*indica resultados significativos com $\alpha = 5\%$

3.5 Discussão

3.5.1 Em uma análise com dados fenotípicos de população típica, machos apresentaram reforço da seleção sexual com a natural e fêmeas *trade-offs* adaptativos

Comparando-se aos resultados discutidos por Arnold & Wade (1984b), notou-se a aplicabilidade do modelo. Para os lagartos machos de de Trivers (1976), foi detectada seleção concordante, o que é consistente com a forte intensidade de seleção revelada para tal população quanto ao caráter de tamanho corporal. Evidentemente, se há intensidade muito exacerbada na seleção, de maneira a diferir positivamente da observada, há seleção consideravelmente descompensada e, portanto, concordante.

Em relação às fêmeas, Arnold & Wade (1984b) notaram intensidade de seleção significativa, mas muito inferior ao encontrado para os machos. Uma primeira análise poderia pressupor uma seleção concordante menor ou uma rede de seleção nula, mas o encontrado foi uma seleção concorrente. Observa-se que a seleção sexual age em ambos os sexos de lagarto, com evidências da seleção natural favorecendo o tamanho corporal na análise de viabilidade de Arnold & Wade (1984b) para machos e fêmeas, considerando que ambas intensidades de seleção são altas.

Como postulado desde Darwin (1871), a seleção sexual em um sexo provoca inevitavelmente efeitos no outro. Havendo uma intensa seleção sexual nos machos, que se une em sentido à seleção natural, a transmissão dessa força para as fêmeas é demasiadamente forte, de maneira que, mesmo que positiva, no último sexo a seleção é refreada.

3.5.2 Quando comparados modelos populacionais complexos, a rede de seleção será igualmente complexa e sua análise deve levar em consideração diferentes naturezas de seleção

Os resultados para as populações de salmão apresentam limitações, dada a diferença das aferições disponibilizadas entre os dados dos dois estudos de Fleming & Gross (1992, 1994). A alta correlação dos caracteres também produziu resultado semelhante, mas - uma vez que o objetivo era medir o tamanho corporal - a correspondência encontrada reforça a aplicabilidade do modelo.

A evidência de seleção concorrente em todas as populações de fêmeas confirma as pressuposições do modelo, pois, uma vez que a intensidade de seleção dos machos é muito superior, é bastante provável que a rede de seleção para tamanho corporal da espécie seja maior do que seria útil a componentes como viabilidade, fecundidade e fertilidade nesse sexo.

Em relação aos machos, basicamente não se detectou sentido quanto à variação na evolucionabilidade, isto é, a resposta com seleção observada não divergiu da resposta com seleção esperada. Pelo modelo, a rede de seleção seria nula, o que poderia se mostrar incongruente.

Tal situação seria possível estivesse o macho em história evolutiva entre seleção concorrente e seleção concordante. Tal questão costuma modular *trade-offs* evolutivos, de maneira que, expandindo as acepções de Fisher (1930), inicialmente haveria seleção direcional positiva pelo caráter como resultado de uma seleção concordante, passando por uma fase de seleção balanceadora como resultado de uma seleção concorrente e chegaria-se a uma situação de equilíbrio.

Segundo Hershberger et al. (1990), ainda que a espécie possa ser manejada em cativeiro, a mesma possui uma recente seleção artificial e, portanto, um curto histórico de melhoramento genético. Assim, a mesma não exhibe síndromes de domesticação detectáveis, sendo conceituada como selvagem. Considerando ainda as populações trabalhadas e o desenho experimental praticado, é pouco provável que se trate de uma seleção balanceadora como imaginado no diagrama de Lande (1981).

Dado o exposto pelos autores, os machos em competição exibiram evidência de uma seleção proximamente modulada por uma função quadrática. No estudo, considerou-se que haveria uma seleção disruptiva, em que os machos apresentariam uma forte seleção sexual para tamanho corporal, mas haveria um *trade-off* em que o aumento do tamanho do salmão seria oneroso quanto ao consumo de recursos para atingir a maturidade sexual. Com efeito, machos maiores seriam preferidos pelas fêmeas, mas apresentariam maturação sexual tardia, atrapalhando sua fecundidade e, conseqüentemente, seu componente de seleção natural (FLEMING & GROSS, 1994).

Sob baixa densidade, Fleming & Gross (1994) não detectaram o fenômeno descrito, mas, com o aumento da densidade, os autores postularam que peixes com tamanho intermediário poderiam sofrer desvantagens. Sob forte competição, peixes menores tenderiam a ser favorecidos pela precocidade sexual, sendo uma estratégia sexual alternativa. Dada a conhecida vantagem dos peixes maiores, aqueles medianos apresentariam o inconveniente de serem desvantajosos quanto à maturidade e quanto à preferência da fêmea, havendo favorecimento dos extremos. A seleção que modula essa questão é, portanto, a seleção disruptiva.

O modelo original expandido, considerando a natureza de seleção, é capaz de explicar esse fenômeno. Primeiramente, o teste convergiu com o detectado pelos autores com o método da *spline* cúbica de Schluter (1988). O gráfico gerado pela função, dada a analogia do panorama adaptativo, assemelhou-se geograficamente a um vale. Ainda, a seleção disruptiva pode frequentemente causar momentos de seleção concordante e momentos de seleção concorrente. Tal explicação apresenta-se como mais verossímil para a evolução dessas populações.

3.5.3 O agrupamento comparativo dos *trade-offs* quando analisados múltiplos dados - fenotípicos, genotípicos e ambientais - revela consistência do modelo para seleção sexual com seleção natural frontalmente adaptativa

Os resultados para peixe-cachimbo - o qual exibe gravidez masculina - foram complexos, mas indicaram tendências gerais favoráveis ao modelo desenvolvido. Primeiramente, quando analisado o comprimento de abertura do focinho enquanto caráter sexual secundário mais relevante, observou-se um comportamento típico. Fêmeas em populações contrastantes exibiram seleção concordante, o que se deve à seleção natural adaptativa convergente à seleção sexual. Ora, sendo a estimativa encontrada de *Fst* uma

evidência da evolução adaptativa, ou seja, da adaptação local, é natural que populações mais divergentes exibam seleção de reforço no sexo competitivamente ativo para a cópula.

Os resultados para os machos das populações contrastantes não apresentaram evidência de seleção sexual, tal qual constatado por Flanagan et al. (2016). Por sua vez, em relação às populações geneticamente semelhantes, notou-se para ambos os sexos majoritária seleção concorrente, indicando eventual custo da seleção sexual quando essa não é adaptativa.

Genericamente, contraste populacional e ambiente convergiram. As populações mais contrastantes geneticamente tiveram a mesma direção de resposta com seleção para todas as características mensuradas, o que indica seleção direcional frontalmente adaptativa para as condições ambientais divergentes. Quanto às últimas, a salinidade mostrou-se o fator mais variável e adaptativo das populações, e sua relação inversa com a colonização de algas relacionou-se à produção de ambientes diferentes, influenciando as intensidades de seleção.

Esmiuçando tal questão, a detecção de alta variação em tais parâmetros (FLANAGAN et al., 2016) provavelmente se relaciona com as características de sobrevivência e dieta do peixe-cachimbo. A salinidade apresenta diversas contribuições, positivas e negativas, ao crescimento e ao desenvolvimento do fitoplâncton. No estudo, é possível que a divergência entre ambientes de populações contrastantes quanto à salinidade se deva à relação indiretamente proporcional com a população de algas.

Apesar de auxiliar a nutrição mineral vegetal, sobretudo com a presença de nitrato, a alta concentração de sais marinhos promove simultaneamente os estresses hiperiônico e hiperosmótico, prejudicial ao metabolismo celular vegetal (TOUCHETTE, 2007). A menor presença de algas acaba por desencadear consequências tróficas generalizadas, dentre elas a menor população de Amphipoda, uma subordem de crustáceos, a qual integra parte da dieta diversificada do peixe-cachimbo (HUH & KITTING, 1985). Dessa forma, a variação na colonização de algas explica indiretamente a variação nutricional relativa ao desenvolvimento do peixe em questão, assim como há a relação direta entre salinidade e a população do animal.

Finalmente, as quatro comparações de compilação de dados foram informativas por reforçarem-se mutuamente. Agrupadas, houve maiores *trade-offs* para as características não significativas, por ausência de reforço da seleção sexual, em relação às significativas enquanto sexuais secundárias. No mesmo sentido, houve maiores *trade-offs* para as populações semelhantes, por ausência de seleção natural frontalmente adaptativa, em relação às populações contrastantes geneticamente.

Entre as características significativas enquanto sexuais secundárias e para as populações contrastantes geneticamente, majoritariamente houve maiores *trade-offs* quando analisados os machos em detrimento das fêmeas, pois os primeiros não apresentam reforço da seleção sexual. Por sua vez, entre as características não significativas e/ou as populações semelhantes, os resultados dos machos não foram divergentes em uma direção clara e - quando o foram - não foram divergentes em relação ao panorama geral das fêmeas, o que indica a ausência da diferença causada pela seleção sexual, corroborando as conclusões anteriores.

3.5.4 Os objetivos do melhoramento genético e a correlação das características determinam o comportamento da rede de seleção quando essa abarca a seleção artificial

A escolha dos caracteres em soja mostrou-se adequada e indicou testes bem-sucedidos. Considerando que não se trata de estudo longitudinal de diferentes mecanismos de seleção artificial, os resultados quanto à ocorrência de uma rede de seleção concordante ou concorrente não devem ser interpretados como situação corriqueira às características.

O primeiro teste indicou NDM com ΔE positivo e PG com ΔE negativo, mas o resultado poderia ser diferente, a depender da seleção praticada, uma vez que ambas características são altamente correlacionadas positivamente, mas apresentam orientações diferentes quanto ao interesse do melhorista. Segundo Anderson et al. (2019), os programas de melhoramento genético de soja objetivam aumentar PG e diminuir NDM.

Apoiada em tal questão, a evidência de uma seleção concordante e uma seleção concorrente pode ser argumentada envolvendo seleção natural, seleção artificial ou a interação de ambas. Uma característica pode possuir uma pressão seletiva artificial sem que isso lhe renda problema de viabilidade, havendo seleção direcional, tal qual descrito por Fisher (1930) e Lande (1981) para seleção sexual e seleção natural. A correlação com uma característica de interesse divergente - seleção artificial em sentido oposto - pode resultar em uma seleção diferente para o último caráter, que acaba por provocar concorrência entre forças seletivas artificiais ou entre seleção artificial e seleção natural.

Hipotetizando sobre esses dois caracteres em questão. Ao objetivar precocidade e isso não causar desvantagem à sobrevivência da planta, pode haver seleção direcional para NDM, provocando, portanto, seleção concordante para essa característica, como verificado no teste. Há um reforço entre seleção artificial e seleção natural ou a seleção natural apresenta-se como fraca opositora ao avanço descompensado, não sendo detectada.

Dada a correlação com PG, poderiam ocorrer seleções artificiais em *trade-off*. Ainda, a característica de produtividade está ligada a um dispêndio energético para produção do fruto, o qual apresenta múltiplas relações metabólicas derivadas da fotossíntese, como demonstraram Allen et al. (2009). Tal questão facilmente poderia se apresentar, àquele momento evolutivo, como desfavorável naturalmente, havendo *trade-off* entre seleção natural e seleção artificial para essa característica. Seja, portanto, por uma questão puramente artificial envolvendo a correlação com outra característica ou por uma rede de seleção natural-artificial, há situação de desvantagens em limites de um favorecimento do tamanho médio do grão, modelando uma seleção concorrente em PG.

Ainda, uma conclusão interessante - e que é genérica para esse teste - é o fato de toda a seleção mensurada e suas variações ser, praticamente, resultado da força do caráter quanto à resposta ambiental, pois há pouco efeito de dominância, dado que a espécie é autógama. Tal fato implica na consistência do uso da evolucionabilidade com efeito aditivo, considerando sua própria definição, e conseqüente maior acurácia, com ausência da dominância.

3.5.5 A seleção artificial descompensada de progênies superiores pode reverter o sentido da rede de seleção mesmo quando essa é adaptativamente desfavorável

Em relação ao teste dos seis cruzamentos superiores para PG, os resultados parecem igualmente confirmar o modelo e apresentam consistência com os demais para soja. Nota-se que o cruzamento inferior apresentou seleção concorrente, tal qual a média do caráter. Ao se analisar de forma crescente os demais cruzamentos, há primeiramente a passagem para uma situação de uma rede de seleção nula e, finalmente, concordante, o que se mostra razoável quando se vai de uma situação média para uma situação mais extrema de seleção.

Sob seleção muito descompensada, há a possibilidade do ganho reverter a covariância negativa. Sob esse assunto, um paralelo intuitivo pode ser feito com a observação de Buzatto et al. (2015) com seleção sexual em rã australiana, constatando que o aumento da densidade populacional masculina causa uma reversão na direção da seleção de seus armamentos (caracteres sexuais secundários).

Tal constatação neste experimento com soja demonstra que a seleção concorrente encontrada é parte de um momento histórico na evolução do caráter. Caso o melhoramento genético praticado fosse diferente, com critérios igualmente diferentes, ou mesmo fossem mensuradas outras gerações, outros resultados poderiam ser encontrados.

Ainda, sob forte seleção descompensada, é possível que se selecionem tipos metabólicos diferentes. Nesse sentido, Herms & Orf (1998) observaram, por exemplo, que diferentes pressões seletivas, diferentes ambientes e diferentes intensidades de seleção podem modificar, além da produtividade do grão de soja, os conteúdos de óleo e proteína. No limite, porém, seleções muito descompensadas podem gerar consequências morfofisiológicas prejudiciais à sobrevivência. Isto é, nas gerações iniciais os tipos metabólicos diferentes podem prosperar como vantajosos, mas, após muitas gerações sob seleção, diversos resíduos do melhoramento genético podem ser observados.

Sob essa temática - dos resultados não intentados da seleção artificial - são reportados diversos exemplos em plantas e, sobretudo, em animais. Particularmente em soja, há relatos na China de problemas relativos ao período de crescimento (PEIZHAN, 1979) ou mesmo a questões fisiológicas importantes (ZUAN, 1988). Uma relação pode ser feita com o exemplo clássico dos efeitos sanitários indesejáveis como consequência do melhoramento genético do frango doméstico (*Gallus gallus domesticus* L.) (TAVÁRES & SANTOS, 2006).

Adicionalmente, é notório que problemas não intencionados pelos melhoristas, quando muito limitantes à produção agrícola, podem levar a modificações nas matrizes utilizadas nos índices de seleção por esses profissionais, alterando os objetivos complexos do melhoramento genético. Sob esse assunto aplicado a populações naturais, porém, como no caso de seleção sexual muito descompensada em animais mediante uma pressão seletiva extrema, hipotetiza-se ser capaz que os tipos metabólicos diferentes possam prosperar sob algumas gerações, ainda que gerem desvantagens adaptativas muito significativas. Contudo, sob intensa limitação de recursos, tal alternativa adaptativa poderia levar a uma extrema diminuição da população, ou mesmo sua extinção.

3.5.6 O uso de dados simultâneos de ação, natureza e componentes de seleção pode explicar panoramas adaptativos complexos além da rede de seleção detectada

Para situações mais simples, como a mera ocorrência de seleção sexual reforçando a seleção natural dos lagartos machos de Trivers (1974), é evidente que uma rede de seleção concordante modela-se por seleção direcional. No mesmo sentido, havendo *trade-offs* entre os objetivos de viabilidade e sexo para as fêmeas da espécie, é natural que se observe uma seleção concorrente, resultado de uma seleção balanceadora.

A análise de Schluter (1988) no trabalho de Flemming & Gross (1994) esclareceu parte do comportamento mais complexo observado nos resultados. A evidência de seleção disruptiva e a hipótese antevista dessa natureza de seleção poder indicar rede concordante ou

concorrente mostrou a importância de se manejar essas duas análises da seleção de forma simultânea. Contudo, mais relevante foram os resultados para soja de Gomes (1995).

Ora, a natureza de seleção para NDM foi adequadamente direcional, com claro sentido detectado para a evolução do caráter e rede de seleção concordante. Centra-se, portanto, na aparente contradição entre a correlação de PG em sentido contrário com NDM e a possibilidade de uma seleção disruptiva, cuja discussão pode ser pautada em três principais pontos.

Primeiramente, pela hipótese levantada, a seleção disruptiva frequentemente modela uma seleção que pode se comportar de forma concordante ou concorrente. Dessa forma, não há empecilho teórico em assumir que a conclusão desenvolvida da proposta de Lande & Arnold (1983) seja verossímil. Ainda, considera-se o momento específico de correlação em sentido contrário com outro caráter selecionado.

Em segundo lugar, o uso do modelo polinomial demonstrou a possibilidade de haver um viés, que poderia indicar seleção direcional fraca. Tal situação é eventualmente plausível, considerando a ocorrência de tal caráter como critério de seleção, sendo apenas refreado pela correlação com o outro caráter e pelo fato de se mostrar desfavorável à viabilidade. Tendo em vista essa antítese, mais adequado, portanto, é admitir que o manejo de correlações de um caráter que mostra evolução complexa é parte relevante de uma análise combinada com a natureza e os componentes de seleção - perfazendo a tríade anteriormente discutida dos tipos de seleção.

A *spline* cúbica obtida não é claramente compreendida nem por seleção disruptiva, nem por seleção direcional. Há uma grande complexidade no panorama adaptativo do caráter, não sendo suficientemente modelado pelas simplificações expostas. Contudo, tal consideração não inviabiliza a discussão envolvendo os três tipos de classificação da seleção propostos, mas revela a necessidade de entender as limitações de os utilizar em uma cadeia simples de decorrência.

Finalmente, tratando-se da simplificação, a reversão da rede de seleção concorrente a partir das progênes superiores mostra que se pode considerar uma seleção disruptiva fraca para fins de análise estática. Sob alta correlação com caracteres de objetivos e orientações divergentes, haverá evolução sob dois extremos fenotípicos: aqueles indivíduos que melhor resistem à direção desfavorável, ainda que menos produtivos, e aqueles que, muito produtivos, são capazes de se sobressair em uma seleção suficientemente descompensada.

3.6 Conclusões

Compilando-se os resultados, a aplicação do modelo original indicou complexidade compatível aos modelos evolutivos robustos. De maneira geral, a seleção descompensada é encontrada no sexo ativamente competitivo na seleção sexual, em progênies superiores e em intensidades de seleção superiores, seja, no último caso, por ambientes com maior competição, por características frontalmente adaptativas, pela escolha humana deliberada ou pela divergência ambiental crescente. A modelagem auxiliar da natureza de seleção e o entendimento das correlações das características, diretas ou indiretas - isto é, os outros tipos de classificar a seleção além de seus componentes (origem) - são medidas suplementares para que a variação da evolucionabilidade não seja um parâmetro inócuo.

O modelo originalmente desenvolvido, mediante o manuseio de conceitos biológicos importantes, mostrou-se aplicável para a rede de seleção natural juntamente à seleção sexual e/ou artificial, em plantas ou animais, e em populações selvagens ou domésticas. Novos estudos são encorajados, em especial com o uso de novas populações, outras formas de vida e diferentes graus de domesticação. Os dados genômicos mostraram-se informativos e a expansão de seu manuseio apresenta-se como principal fronteira a ser explorada, juntamente à aplicação do modelo em componentes internos da seleção natural, da seleção sexual e da seleção artificial.

3.7 Referências

- ALLEN, D.K.; OHLROGGE, J.B.; SHACHAR-HILL, Y. The role of light in soybean seed filling metabolism. **The Plant Journal**, v. 58, p. 220–234, 2009.
- ALLIPRANDINI, L.F.; VELLO, A.N. Heritability and correlations among traits in four-way soybean crosses. **Euphytica**, v. 136, p. 81-91, 2004.
- ANDERSON, E.J.; ALI, M.L.; BEAVIS, W.D.; CHEN, P.; CLEMENTE, T.E.; DIERS, B.W.; GRAEF, G.L.; GRASSINI, P.; HYTEN, D.L.; MCHALE, L.K.; NELSON, R.L.; PARROT, W.A.; PATIL, G.B.; STUPAR, R.M.; TILMON, K.J. Soybean [*Glycine max* (L.) Merr.] breeding: History, improvement, production and future opportunities. **Advances in Plant Breeding Strategies: Legumes**, p. 431-516, 2019.
- ARAI, S. ARAI, S. (1981). A purified test diet for coho salmon, *Oncorhynchus kisutch*, fry. **Bulletin of the Japanese Society of Scientific Fisheries**, v. 47, p. 547-550, 1981.
- ARNOLD, S.J.; WADE, M.J. On the measurement of natural and sexual selection: Theory. **Evolution**, v. 38, p. 709-719, 1984a.
- ARNOLD, S.J.; WADE, M.J. On the measurement of natural and sexual selection: Applications. **Evolution**, v. 38, p. 720-734, 1984b.

- BENITZ, E.R.; KHAN, N.A.; MATSUMURA, H.; ABE, J.; TAKAHASHI, R. Varietal differences and morphology of cleistogamy in soybean. **Crop Science**, v. 50, p. 185-190, 2010.
- BERNARDO, R. **Breeding of quantitative traits in plants**. Stemma Press, 2^a ed., 2010. 390 p.
- BRANT, W.T. Seagrass-salinity interactions: Physiological mechanisms used by submersed marine angiosperms for a life at sea. **Journal of Experimental Marine Biology and Ecology**, v. 350, p. 194-215, 2007.
- COCHRAN, W.G.; COX, G.M. **Experimental Design**. John Wiley and Sons, 2^a ed., 1957. 615 p.
- COOP, G.; WITONSKY, D.; DI RIENZO, A.; PRITCHARD, J.K. Using environmental correlations to identify loci underlying local adaptation. **Genetics**, v. 185, p. 1411-1423, 2010.
- CROW, J. F., AND M. KIMURA. **An introduction to Population Genetics theory**. Harper and Row, 1^a ed., 1970. 612 p.
- DARWIN, C. **The descent of man, and selection in relation to sex**. John Murray Press, 1^a ed., 1871.
- DUFORET-FREBOURG, N.; BAZIN, E.; BLUM, M. Genome scans for detecting footprints of local adaptation using a Bayesian factor model. **Molecular Biology and Evolution**, v. 31, p. 2483-2495, 2014.
- EVANS, J.P.; GONZALEZ, F.G. The total opportunity for sexual selection and the integration of pre- and post-mating episodes of sexual selection in a complex world. **Journal of Evolutionary Biology**, v. 29, p. 2338-2361, 2016.
- FISHER, R.A. **The genetical theory of natural selection**. Oxford at the Clarendon Press, 1930. 360 p.
- FLANAGAN, S.S.P.; ROSE, E.; JONES, A.G. Population genomics reveals multiple drivers of population differentiation in a sex-role-reversed pipefish. **Molecular Ecology**, v. 25, p. 5043-5072, 2016.
- FLANAGAN, S.S.P.; JONES, A.G. Genome-wide selection components analysis in a fish with male pregnancy. **Evolution**, v. 71, p. 1096-1105, 2017.
- FLEMING, I.A.; GROSS, M.R. Reproductive behavior of hatchery and wild coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*): Does it differ? **Aquaculture**, v. 103, p. 101-121, 1992.
- FLEMING, I.A.; GROSS, M.R. Breeding competition in a Pacific salmon (coho: *Oncorhynchus kisutch*): measures of natural and sexual selection. **Evolution**, v. 48, p. 637-657, 1994.
- GOMES, R.L.F. **Análise genética de progênes F_6 e $F_{7:6}$ de soja obtidas de cruzamentos dialélicos**. 1995. 140 p. Dissertação (Mestrado em Agronomia – Genética e Melhoramento de Plantas) – Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, Piracicaba, 1995.
- GOMES, R.L.F.; VELLO, N.A.; AZEVEDO FILHO, J.A. Genetic analysis of F_6 and $F_{7:6}$ soybean generations. **Crop Breeding and Applied Biotechnology**, v. 4, p. 35-42, 2004.
- HALLAUER, A.R.; CARENA, M.J.. MIRANDA FILHO, J.B. **Quantitative genetics in maize breeding**. Iowa State University Press, 2^a ed., 2010. 655 p.
- HELMS, T.C.; ORF, J.H. Protein, oil, and yield of soybean lines selected for increased protein. **Crop Science**, v. 38, p. 707-711, 1998.
- HERSHBERGER, W.K.; MYERS, J.M.; IWAMOTO, R.N.; MCAULEY, W.C.; SAXTON, A.M. Genetic changes in the growth of coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) in marine net-pens, produced by ten years of selection. **Aquaculture**, v. 85, p. 187–197. 1990.
- HOWARD, R.D. Estimating reproductive success in natural populations. **American Naturalist**, v. 114, p. 221-231, 1979.

- HUH, S.H.; KITTING, C.L. Trophic relationships among concentrated populations of small fishes in seagrass meadows. **Journal of Experimental Marine Biology and Ecology**, v. 92, p. 29-43, 1985.
- LANDE, R. Models of speciation by sexual selection on polygenic traits. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, v. 78, p. 3721-3725, 1981.
- LANDE, R.; ARNOLD, S.J. The Measurement of Selection on Correlated Characters. **Evolution**, v. 37, p. 1210-1226, 1983.
- MCCAULEY, D.E.; M.J. WADE. Female choice and the mating structure of a natural population of the soldier beetle, *Chauliognathus pennsylvanicus*. **Evolution**, v. 32, p. 771-775, 1978.
- MOUSSEAU, T.A.; RITLAND, K.; HEATH, D.D. A novel method for estimating heritability using molecular markers. **Heredity**, v. 80, p. 218–224, 1998.
- PEIZHAN, T. Some problems concerning the growing period in soybean breeding. **Acta Agronomica Sinica**, v. 4, 1979.
- PRIMACK, R.B. AND ANTONOVICS, J. Experimental ecological genetics in *Plantago* V Components of seed yield in the ribwort Plantain *Plantago lanceolata* L. **Evolution**, v. 35, p. 1069-1079, 1981.
- R. The R project for statistical computing. Disponível em <<http://www.r-project.org>>. Acesso em: 1 de novembro 2016.
- SCHLUTER, D. Estimating the form of natural selection on a quantitative trait. **Evolution**, v. 42, p. 849-862, 1988.
- SOARES, I.O.; BIANCHI, M.C.; BRUZI, A.T.; GESTEIRA, G.S.; SILVA, K.B.; GUILHERME, S.R.; CIANZIO, S.R. Genetic and phenotypic parameters associated with soybean progenies in a recurrent selection program. **Crop Breeding and Applied Biotechnology**, <https://doi.org/10.1590/1984-70332020v20n4a59>, 2020.
- TÁVARES, M.A.; SANTOS, F.S. Impact of genetics and breeding on broiler production performance: a look into the past, present, and future of the industry. **Animal Frontiers**, v. 6, p. 37–41, 2016.
- TRIVERS, R. L. Sexual selection and resource-accruing abilities in *Anolis garmani*. **Evolution**, v. 30, p. 253-269, 1976.
- VAN DEN BERGHE, E.P.; GROSS, M.R. Natural selection resulting from female breeding competition in a pacific salmon (coho: *Oncorhynchus kisutch*). **Evolution**, v. 43, p. 125–140, 1989.
- WADE, M.J.; KALISZ, S. The causes of natural selection. **Evolution**, v. 44, p. 1947-1955, 1990.
- WILSON, M.F. Sexual selection in plants: perspective and overview. **The American Naturalist**, v. 144, p. S13-S39, 1994.
- WRIGHT, S. The genetical structure of populations. **Annals of Eugenics**, v. 15, p. 323–354, 1949.
- ZUAN, D. Several physiological problems in soybean plant type breeding. **Soybean Science**, v. 1, 1988.

CAPÍTULO 4

Análise de seleção de características imunológicas contra nematóides gastrointestinais em populações de ovinos domésticos

A infecção por *Haemonchos contortus* em os ovinos (*Ovis aries*) é um relevante obstáculo à sua cadeia produtiva na raça brasileira Santa Inês. Um trabalho prévio foi realizado para identificação de resistência e tolerância a esse parasita, com identificação de assinaturas de seleção (SS) e corridas de homozigose (ROH), mas não foi esclarecido se essas evidências evolutivas ocorreriam por seleção artificial indireta ou seleção natural relaxada. Objetivou-se encontrar evidências por dados fenotípicos e informações genômicas quanto aos diferentes tipos de seleção e sua ação sobre os parâmetros utilizados para aferir as infecções e a condição produtiva dos animais. Para tal, de 1.283 animais oriundos de sete fazendas, foram coletados os parâmetros de ovos por grama de fezes (OPG), coloração da conjuntiva ocular (CCO), volume globular (VG), proteína plasmática total (PPT), peso vivo (PV) e escore de condição corporal (ECC). Utilizou-se modelos consagrados para verificar diferenças de intensidade de seleção natural e artificial e o tipo de seleção sofrido para cada característica, além de uma análise de direção da rede de seleção realizada por um modelo originalmente desenvolvido. Foram genotipados 638 animais utilizando o *chip* Ovine SNP50 BeadChip (Illumina) e foram investigadas novas SS pelo índice de fixação de Wright e análise de máxima verossimilhança para detectar grupos diferenciais de tipo de seleção com programação em R. Realizou-se a identificação genes mapeados nas SS pela ferramenta BioMart do Ensembl, com posterior identificação de rotas metabólicas enriquecidas com o Panther Classification System. Também foram alinhados locos de características quantitativas (QTL's) do The Animal QTL Database. ECC foi considerado o melhor parâmetro indireto correlacionado com características imunológicas e foi detectada, em geral, 76% de contribuição da seleção natural, ante 24% da seleção artificial. PV, VG e PPT apresentaram seleção direcional, ao passo que OPG e CCO variaram mediante o nível de desafio empregado. Foram identificados 15 SS (11 para seleção natural e 4 para seleção artificial), todas sobrepostas com evidências anteriores de SS ou ROH, compreendendo 131 genes e 49 QTL's. Análise crítica dos resultados demonstrou que ambas formas de seleção contribuem para os fenômenos de resistência e tolerância, mas há evidência de seleção direcional, varreduras seletivas fortes e enriquecimento funcional de imunidade inata para seleção artificial, enquanto há evidência de seleção balanceadora, varreduras seletivas fracas e enriquecimento funcional de imunidade adquirida para seleção natural.

Palavras-chave: Evolucionabilidade. *Haemoncus contortus*. Santa Inês. Seleção artificial. Seleção natural.

CHAPTER 4

Selection analysis of immunity traits against gastrointestinal nematodes in domestic sheep populations

The infection by *Haemonchus contortus* in sheep (*Ovis aries*) is a relevant handicap to its livestock in the Santa Inês Brazilian breed. A previous study was carried out to identify resistance and resilience against this parasite by selection signatures (SS) and runs of homozygosity (ROH) identification, but it was not clarified whether this evolutionary evidence would occur by indirect artificial selection or relaxed natural selection. The goal of the present study was to find evidence from phenotypic data and genomic information regarding the different types of selection and their action on the parameters used to measure infections and the animal productivity. It was used 1,283 animals from seven farms, and the Faecal Egg Count (FEC), Eye Color Chart (ECC), Corpuscular Volume (CV), Total Plasma Protein (TPP), Life Weight (LW), and Body Condition Score (BCS) parameters were collected. Honoured models were used to verify differences in the natural and artificial selection intensities and the type of selection suffered for each trait, in addition to a net selection analysis performed by an originally developed model. 638 animals were genotyped using the Ovine SNP50 BeadChip (Illumina) and new SS were investigated by Wright's fixation index and maximum likelihood analysis to detect differential selection type clusters with R programming. The gene content in the SS was identified by Ensembl BioMart tool, with subsequent metabolic pathways enriched by the Panther Classification System. Quantitative trait loci (QTL) from The Animal QTL Database were also aligned. BCS was considered the best indirect parameter correlated with immunological traits and the selection intensity analysis showed 76% of natural selection contribution against 24% from artificial selection. LW, CV, and TPP showed directional selection, while FEC and ECC varied according to the challenge level used. It was identified 15 SS (11 for natural selection and 4 for artificial selection), all overlapped with previous evidences of SS or ROH, comprising 131 genes and 49 QTL. Results critical analysis showed that both kinds of selection contribute to the resistance and resilience phenomena, but there is evidence of directional selection, hard sweeps and functional enrichment of innate immunity for artificial selection, while there is evidence of stabilizing selection, soft sweeps and functional enrichment of acquired immunity for natural selection.

Keywords: Artificial selection. Evolvability. *Haemonchus contortus*. Natural selection. Santa Inês.

4.1 Background

The sheep (*Ovis aries* L.) domestication center is referenced as Persian region, i.e. in the modern Iran and near of the northeast of modern Iraq, with the subsequent migration to Europe, where it underwent continuous breeding - conscious and unconscious - giving rise to several Western breeds [1-4], among them Santa Inês Brazilian breed. In this context, the history of sheep populations primarily goes back to specific ancestors, considering that it is one of the first species to be domesticated, partly due to its size and partly to its ability to adapt to different climates and nutritionally poor diets [5-6]. The resistance to gastrointestinal nematodes is an issue extensively discussed in sheep adaptation during and after domestication, including many introgressions with wild populations since ancient Rome [7-8] and influences of bottleneck events in sheep farming, involving epidemics, wars and famines [9]. Population studies using genomics single nucleotide polymorphisms (SNPs) and microsatellites showed a greater intra breed genetic diversity than inter breed or inter regions, besides mitochondrial DNA (mtDNA) and Caprinae evidences [2,10,11], corroborating the importance of molecular studies using a breed as a reference and then comparing their results with previous studies using other sheep breeds. Further, mitochondrial lines evidence showed that sheep domestication happened in more than one moment, like to other livestock species, what difficult some ancient selection evidences [3,12].

From the modern breeds, Estrada-Reyes et al. [13] estimated selection signature outliers among different sheep populations, revealing important results of resistance to *Haemonchus contortus* Rudolph nematode. In this evolutionary perspective, an unpublished previous study (*Chapter 1*) searched for genomic evidences of resistance and resilience to *H. contortus* using runs of homozygosity (ROH) and selection signatures by a combined methodology (*DCMS*) in Santa Inês breed. It was discussed possible different mechanisms involved in resistance and resilience to parasites, even as soft and hard selective sweeps, although it was not possible to determine selection components in this evidence. About this topic, Price [14] proposed a panorama involving artificial and natural selection, being originally developed in a complex net selection (*Chapter 2*) and whose fight against gastrointestinal parasites would be derived by indirect artificial selection and relaxing natural selection.

Besides the selection origin, i.e. selection components, other ways to categorize this important evolutionary force were described as its action (direct or indirect) and its nature

(directional, stabilizing or disruptive), considering that all these types were strongly related [15,16] and this phenomenon was corroborated by an original model (*Chapter 2*) in different species and populations (*Chapter 3*). Moreover, the investigation of genomic regions potentially involved in the different selection components could be interesting from different perspectives beyond the mere favorable traits intended in selection, including metabolic disorders, considering that domestication and the subsequent breed evolution may be understood as a derivation coevolution with a necessary sequence to show success [17].

In this context, it is proposed to use that original model (*Chapters 2 and 3*) and other time-honored tests in Evolutionary Biology in the Santa Inês sheep populations from that unpublished previous study (*Chapter 1*) to add new selective perspectives on resistance and resilience to gastrointestinal nematodes.

4.2 Material and Methods

4.2.1 Data used

The animal experiment was conducted in accordance with the National Animal Experiment Control Board, conducted by the Animal Ethics Committee Protocol No. 967-18 (Animal Science Institute, São Paulo State Agriculture Department).

It was used the raw data from *Chapter 1*, gathering 1,283 Santa Inês sheep from seven farms in South and Southern Brazilian Regions. The parameters were equally collected and evaluated, three to six times in 30 days median intervals, including feces and corporal measures, and blood and hair sampling. Besides the Faecal Egg Count (FEC), the Total Plasma Protein (TTP), the Corpuscular Volume (CV), and the Eye Color Chart (ECC) parameters used in the previous study, it was also collected the animal Live Weight (LW), measured in kilograms (Kg), and the Body Conditional Score (BCS), classified by degrees from one to five from observation and palpation of the dorso-lumbar and the spine body regions. These last parameters are reference measurements to show the animal health, as well as are selection criteria in sheep [18,19].

Considering the non-normal distribution of FEC by its discrete variation and the specific variation found among farms in this dataset, the FEC data were transformed by $\log_{10}(n + 25)$. It was used Pearson's correlation [20] between productive traits (LW and BCS) and immunological traits (FEC, CV, TPP and ECC), totalizing 8 interactions to test the statistical modeling accordance, even as to assess direct and indirect selection forces,

considering that immunological parameters were not always used as selection criteria, although heritability and variation [21], and it keeps to be a reality in Brazil [22-25]. It was estimated the heritability in narrow sense [26] and it was considered BCS evaluator as an additional fixed effect in the statistical model.

The DNA of 638 animals was extracted from the follicular bulb and genotyping was performed with the Ovine SNP50 Genotyping BeadChip (Illumina). The quality control was performed similarity to selection signatures detections in *Chapter 1* with PreGSF90 [27], including filtering with Minor Allele Frequency (MAF) < 0.05 across all individuals, even as any SNP after that which deviated from Hardy-Weinberg Equilibrium ($p < 0.1 \times 10^{-6}$).

4.2.2 Selection components analysis with phenotypic data

Considering the known different challenge levels to worms between farms, all the parameters were compared two-by-two in each and among farms, and all the 1,283 animals were used. The highest challenge level farm was considered that one with the highest FEC and ECC, and lowest CV and TTP, and the lowest challenge level farm was considered that one with opposite results. It was expected that the challenge level exhibited an inversely proportional tendency to LW and BCS means.

Besides mean, correlation, variation, standard deviation and heritability (h^2) of all traits, it was performed in R (<https://cran.r-project.org/>) the selection differential (Δs) to the immunological parameters by the difference of the base population mean and the mean of the putative selected parents considering a truncated selection based on LW and on BCS apart. Finally, the selection gain (sG) was estimated by:

$$sG = \Delta s \cdot h^2$$

It was also calculated the observed selection intensity (${}_o i$):

$${}_o i = \frac{\Delta s}{s_p}$$

which s_p is the sample phenotypic standard deviation.

Considering the clustered animals in *Chapter 1*, it was estimated an expected measurement as selection intensity (${}_e i$) by the Person's correlations and correlated traits

heritabilities. It was hypothesized that the selection gain in an immunological trait as result of selection made by LW or BCS was an indirect artificial selection component, while the surplus or lack of selection gain is the result of relaxing natural selection. By the observed and expected selection gains (${}_o sG$ and ${}_e sG$, respectively), it was estimated the evolvability variation (ΔE) as proposed in *Chapter 2*, considering that the basal model worked with artificial selection:

$$\Delta E = {}_o E - {}_e E = \frac{{}_o sG - {}_e sG}{s_e}$$

which s_e is the sample environmental standard deviation and ${}_o E$ and ${}_e E$ are observed and expected evolvability, respectively. By this test, if $\Delta E = 0$, there is no natural selection evidence or the forces cancel each other in the net selection; if $\Delta E > 0$, there is a reinforcement net selection (runway selection detection); and if $\Delta E < 0$, there is a concurrent selection (trade-off between natural and artificial selections).

After all these results, it was considered the most correlated trait as the best estimation to assess the contribution of each selection component. By the presence and absence of it influence, combining the observed intensities of the four parameters in different farms, it was modeling a maximum likelihood estimation (MLE) in EMV R package (<https://cran.r-project.org/web/packages/EMV/>) to detect the proportion of natural and artificial selection. Arnold & Wade's [28] proposal was used as a basis, considering an analogical selection opportunity (I) as fitness variance by n generations, on what:

$$I = \sum_{i=1}^n \left(\frac{\Delta S_i}{S_{p_i}} \cdot sG_i \right)$$

The analyses were re-estimated using only the phenotypic data from the 638 genotyped animals to check bias evidences in the general measurements of all the dataset.

4.2.3 Use of genomic data

Once the model test proposed in *Chapter 2* to pipefish (*Syngnathus scovelli* Evermann & Kendall) with Flanagan et al. [29] data used observed heterozygosity as indirect

measurement to estimate e_sG (*Chapter 3*), the net selection analysis were also re-estimated to check bias using this approach.

As proposed by Flanagan & Jones [30], it was performed a MLE considering three clusters: certainly selected animals (high LW, BCS, and ECC), possibly selected animals (high two of the three parameters last mentioned), and probably non selected animals (one or none high parameter). It was used an adaptation of the method first implemented by Monnanhan et al. [31], whose each identified allele assigned a value of 1 and the others assigned a value of 10^{-6} , using a rate of $2 \cdot (L_{selected} - L_{null})$. The artificial selection model considered the certainly selected and possibly selected animals and the natural selection model considered the possibly selected and probably non selected animals, greater the difference between the groups, even though natural selection occurs in all groups.

By the clusters contrasts two-by-two populations, it was used the Wright fixation index (F_{st}) [32] using R programming. The Weir's [33] estimate was calculated by:

$$F_{st} = \frac{\sum_{i=1}^n (p_i - \bar{p})^2}{n \cdot \bar{p} (1 - \bar{p})}$$

which n is the sample size, p_i is the frequency of the i -th allele p and \bar{p} is the average of the frequencies of that same allele. The FDR method was implemented with *fdrtool* R package (<https://cran.r-project.org/web/packages/fdrtool/index.html>) to correct p values and the outliers were compared as differential selection signatures.

The regions detections by F_{st} solely putative to natural selection and to artificial selection were compared with ROH and selection signatures found in *Chapter 1*. Their gene content was carried out using the *biomaRt* 2.54.0 R package (<https://bioconductor.org/packages/release/bioc/vignettes/biomaRt>) from the Ensembl database (<http://www.ensembl.org/biomart>). To optimize such analysis, all the genes found in the solely putative natural selection regions and all the genes found in the solely putative artificial selection regions were each group assembled in metabolic pathways by Panther Classification System (<http://www.pantherdb.org/help/PANTHERhelp.jsp>) using *Bos taurus* L. as reference, by its similarity with *Ovis aries*.

Further, in the same regions quantitative trait loci (QTL) from Sheep QTLdb were browsed in The Animal QTL Database (<https://www.animalgenome.org/cgi-bin/QTLdb/OA>). Considering the breeding implications in the analysis performed here and that Santa Inês

breed is a beef breed, besides the Heath Traits, it was also investigated the QTL content in Meat and Carcass, Production, Reproduction and Exterior Traits. It is relevant to describe that Production traits are related to a metabolic perspective, including digestive system, feed efficiency, feed intake, and growth.

4.2.4 Selection nature analyses

By the phenotypic data, it was estimated the selection nature to the four immunological parameters, even as LW, as a typical production trait. It was compared the results between the highest and the lowest challenge level farms to check if the control level can affect the selection type, changing the selection tendency expected in the natural environment. It was used the Land & Arnold [34] method and the Schluter [35] cubic spline method simplifications as described in *Chapter 2* and performed with soybean (*Glycine max* (L.) Merrill) from Gomes et al. [36] data in *Chapter 3*. The simplified functions were also obtained, with the ECC method as an indirect fitness parameter. The Lande & Arnold [34] adaptation analysis modeled the neutral selection as a constant function, a directional selection as a linear function, a disruptive selection as a quadratic function with upward concatenation and a stabilizing selection as a quadratic function with downward concatenation, considering $\sigma_s G$ and genetic variance (s^2_g) to build the functions. The Schluter [35] non-parametric adaptation analysis was carried out for the adaptive landscapes construction with cubic splines, using maximum likelihood to calculate the most accurate graph, in R original programming.

Finally, all the differential regions obtained by F_{st} were compared as described by Estrada-Reyes et al. [13] with BayeScan software (<http://cmpg.unibe.ch/software/BayeScan/>). It was performed the Foll & Gaggiotti [37] method, with detections of selection nature by a Bayesian analysis whose logistic regression are modeled by population coefficients decomposition into specific components shared for all loci (β) and for specific loci shared in all populations (α). This method works with $\alpha < 0$ suggesting stabilizing selection, $\alpha > 0$ suggesting directional or diversifying (including disruptive) selection, and $\alpha = 0$ suggesting no selection. It considers the Dirichlet distribution, in a Markov chain Monte Carlo (MCMC) method, on what each F_{st} value integrates effects that are specific to each population and each locus.

4.3 Results

4.3.1 General results by farm and trait

Since the data were the same, the results obtained are quite similar of that in *Chapter 1*. The means of heritability, phenotypic standard deviation, and environmental variation were available in Table 4.1.

Table 4.1 – Means of heritability in narrow sense (h^2), phenotypic standard deviation (s_p), and environmental variation (s_e^2) of the Live Weight (LW), Body Conditional Score (BCS), Corpuscular Volume (CV), Total Plasma Protein (TTP), Eye Color Chart (ECC), and Faecal Egg Count (FEC) parameters in Santa Inês sheep populations.

Trait	h^2	s_p	s_e^2
LW	0.51	24.53	43.86
BCS	0.40	0.93	0.13
CV	0.38	4.00	0.10
TTP	0.29	0.64	0.23
ECC	0.19	1.08	0.16
FEC	0.15	247.98	6.22

The attributed highest and lowest challenge levels farms were located in the same region in São Paulo state (Cravinhos and Pontal counties, respectively), not being influenced by climate conditions, but probably because of the animal management, sanitary control and place specific infection history. Consistently, Cravinhos farm presented the highest level of FEC (6.10 ± 125.98 egg/g) and the lowest levels of CV (0.27 ± 0.59 μ L) and TTP (5.93 ± 3.71 g/dL), while Pontal farm present the highest levels of CV (0.30 ± 0.73 μ L) and TTP (6.90 ± 4.12 g/dL) and the lowest level of FEC (5.39 ± 68.20 egg/g), considering all the farms analyzed. The LW and BCS were also higher in Pontal farm when compared with Cravinhos farm (58.63 ± 11.53 versus 45.17 ± 9.21 Kg, and 2.89 ± 0.95 versus 2.32 ± 0.87 , respectively).

The correlation patters did not present variation among farms. BCS present the best correlation mean to the four immunological parameters, with expressive difference to those traits with lower heritabilities, what was expected by previous reports in sheep breeding [24]. The TTP and CV present the highest correlations in general and using LW, respectively, while FEC present the lowest correlations in both situations. ECC present also a moderate

correlation when using LW, showing an increase of almost three times when changing the productive trait (Table 4.2).

Table 4.2 – Correlation means \pm standard deviations of the Corpuscular Volume (CV), Total Plasma Protein (TTP), Eye Color Chart (ECC), and Faecal Egg Count (FEC) immunological parameters by Live Weight (LW) and Body Conditional Score (BCS) productive parameters in Santa Inês sheep populations.

Trait	LW	BCS
CV	0.29 \pm 0.07	0.53 \pm 0.08
TTP	0.44 \pm 0.07	0.44 \pm 0.10
ECC	-0.14 \pm 0.13	-0.41 \pm 0.13
FEC	-0.16 \pm 0.12	-0.26 \pm 0.18

4.3.2 Selection components

The tests were well-succeed in obtaining the modeled statistics. The use of only genotyped animal did not change the results, even as the assumption with observed heterozigosity, which modified the indirect parameter of selection intensity with heritability to 0.05 to 0.04 (not significant). Indeed, there are no biases in these different approaches and the use of phenotypic data as proposed was anchored.

Considering that LW was not used as a proper measurement of indirect selection because its low correlation with immunological traits, the net selection means did not showed any detected direction to any parameters, with exception of ECC, which showed a high reinforcement selection (0.71). Using the BCS, the same tendency was detected to ECC (0.74), besides also reinforcement selection detections to FEC (0.39) and CV (0.28), while TPP continued to present null net selection. No concurrent selection was detected.

The combined analysis to estimate relative contribution of each component to the immunological traits evolution by LW, reveled 76% of natural selection and 24% of artificial selection. Curiosity, this result is about the opposite of found by Arnold & Wade [38] to Jamaican turquoise (*Anolis grahami* Gray) from Triver's [39] study with sexual selection, considering that the basal selection in the present study is the runway selection type, and not the natural selection.

15 selection signatures putative only to natural or artificial selections were found (11 and 4, respectively), what is consistently with the selection components proportions calculated with phenotypic data. All these regions were overlapped with some evidence previously detected in *Chapter 1*, with 6 detections overlapped with selection signature by the

combined method (5 putative to natural selection and 1 to artificial selection) and 9 detections overlapped with ROH (6 putative to natural selection and 3 putative to artificial selection, considering two overlapped each other in the last group), although no ROH was an island of homozygosity solely present in resistant, resilient or susceptible clusters. In all the 14 different regions were detected described coding genes and QTL, in spite of 7 regions just with QTL detections besides health traits, totaling 131 genes and 49 QTL.

4.3.3 Selection nature

As expected, the LW was modeled by a linear function in both farms and in both models, with cubic splines not improving data distribution and with higher tendency in the low challenge level. It was unambiguous a strong directional selection detection, whose adaptive landscape looks like a *slope* (Fig. 4.1). A similar result was found to CV, considering that the use of a cubic spline in high level challenge smoothed the tendency (Fig. 4.2e and 4.2f).

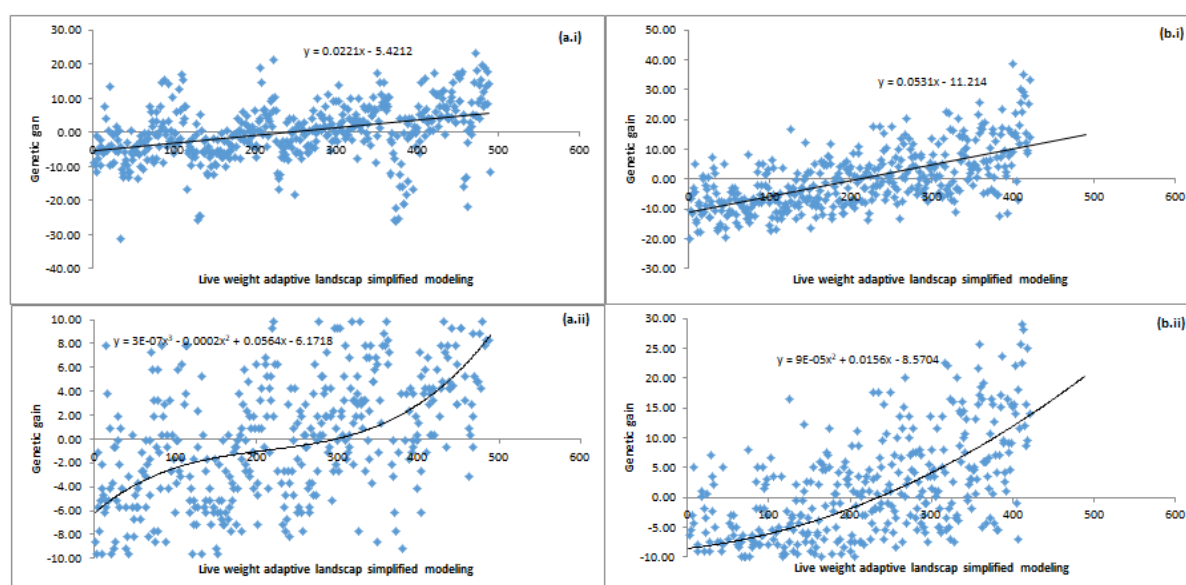
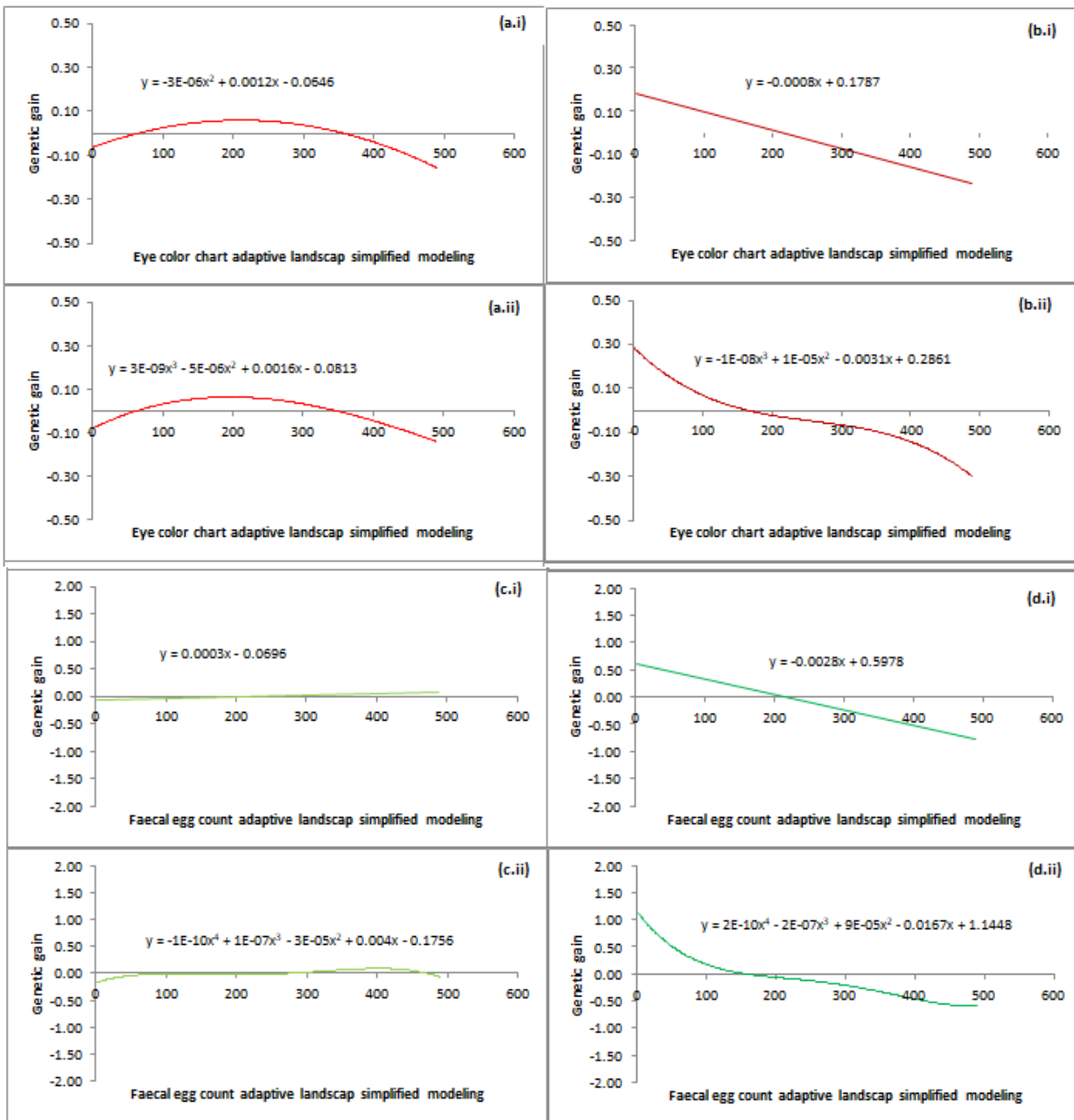


Figure 4.1 – Data distribution and functions which modulates the adaptive landscapes of the Live Weight (LW) in sheep considering adaptations of the (i) parametric model from Lande & Arnold [34] and (ii) non-parametric model from Schluter [35] in (a) high and (b) low challenge level farms to gastrointestinal parasites. *Ia* and *Ib* are linear functions, *Ic* is a second degree cubic spline approximation function, and *Ic* is a third degree cubic spline approximation function.

In the other traits analyzed, the low challenge level also described directional selection, with no cubic spline modeling changing the tendency to ECC, whilst it was detected

a smoothed tendency to FEC and a sharp tendency to PPT when used this approach. In this farm, FEC and ECC presented linear functions with negative angular coefficients by their kind, whose adaptive landscape looks like a *cliff* and modulate a purifying selection (negative directional selection) (Fig. 4.2b, 4.2d, and 4.2h).



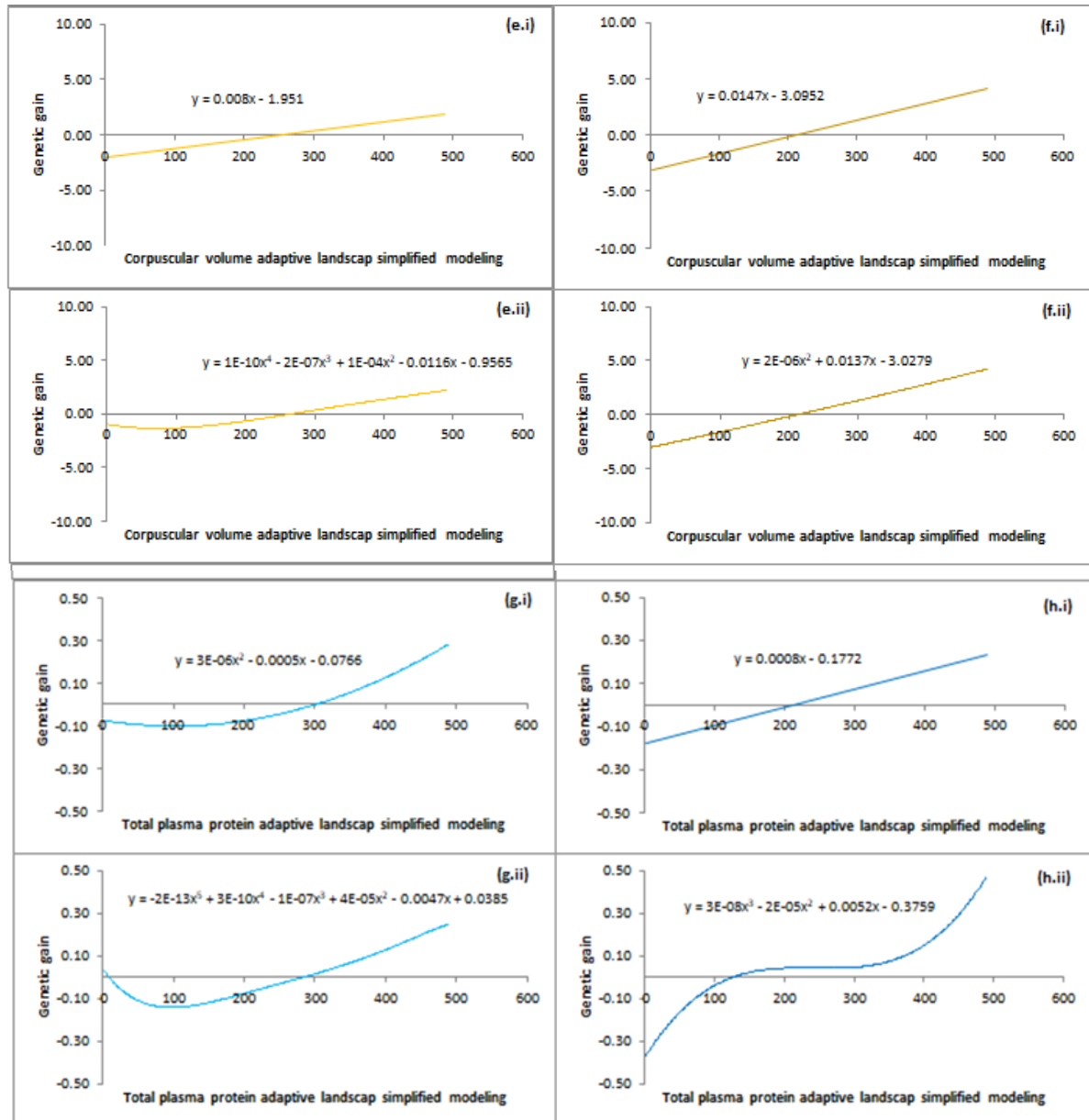


Figure 4.2 – Functions which modulates the adaptive landscapes of the (a-b) Eye Color Chart (ECC) (in red), (c-d) Faecal Egg Count (FEC) (in green), (e-f) Corpuscular Volume (CV) (in yellow), and (h-g) Total Plasma Protein (TTP) (in blue) in sheep populations. Adaptations of the (i) parametric model from Lande & Arnold [34] and (ii) non-parametric model from Schluter [35] in (a-c-e-g) high (light color) and (b-d-f-h) low (dark color) challenge level farms to gastrointestinal parasites were performed. 2c.i is a constant function (linear function with no significant angular coefficient); 2b.i, 2d.i, 2e.i, 2f.i, and 2h.i are linear functions; 2a.i, 2f.i, and 2g.i are second degree cubic spline approximation functions; 2a.ii, 2f.ii, and 2h.ii are third degree cubic spline approximation functions; 2c.ii and 2e.ii are fourth degree cubic spline approximation functions; and finally 2g.ii is a fifth degree cubic spline approximation function.

Considering the high challenge level, FEC was modeled by a constant function, without significant contribution of cubic spline modeling, whose adaptive landscape looks like as a *plain* and modulate no selection (Fig 4.2c). ECC was modeled by a hyperbolic function with downward concatenation, without significant contribution of cubic spline modeling, whose adaptive landscape looks like as a *mountain* and modulate stabilizing selection (Fig 4.2a). Finally, TTP was modeled by a hyperbolic function with upward concatenation (Fig. 4.2g.i), with cubic spline modeling smoothing the tendency (Fig. 4.2g.ii), whose adaptive landscape looks like a *valley* and modulate disruptive selection.

About the *Fst* detected regions which overlapped with previous selection signatures, 4 from 5 natural selection putative regions showed stabilizing selection, demonstrating a possible relationship between this selection component and this selection nature. Analyzing ROH, whose homozygosity is favored by directional selection [40], from similar regions, 2 showed stabilizing selection and 4 directional selection. Consistently, all the 3 artificial selection putative combined regions showed directional selection.

4.3.4 QTL detection

All the results of gene content and QTL associations by overlapped ROH or previous selection signatures and their locations are presented in Appendix II.

From 49 QTL, 27 were presented only in the nature selection putative regions (6 were health traits), 17 were presented only in the artificial selection putative regions (5 of that type) and 5 were present in the both grouped regions (1 of that type). There is no detection to reproductive traits and 28 were related to meat and carcass traits, being the most relevant classification group. From all 12 health traits, 8 had been already detected in *Chapter 1* (LATRICH_2, ENTR, FECZ, CEOSIN, FECGEN, SAOS, MVVS, and HCT), and 4 were new detections, consisting in Creatinine level (CREAT), Mean corpuscular hemoglobin content (MCH), Change in hematocrit (DHCT) and *Nematodirus* FEC (NFEC). ROH was enriched in health traits results, with greater presence of natural selection when considered the previously described traits and with greater presence of artificial selection when considered the new QTL, including creatinine level and *Nematodirus* sp. FEC, similarity with *Trichostrongylus* sp. FEC previous detection, also in an artificial selection putative region.

Related to meat and carcass traits, generically there were very similar proportions between ROH and previous selection signatures detections and between artificial and natural selection, broadly or combined, but all the fat related traits were found in the nature selection putative regions, even as the production traits, whose entirety was of the growth type (bone

mineral mass and body mass). 7 from 8 exterior related traits were also present only in the natural selection putative regions, being associated to horns, conformation, udder, and behavior, being in the last classification that one only presented in an artificial selection putative region. On the other hand, all the meat color, pH (chemistry trait) or meat sensorial associated traits were found in the artificial selection putative regions, while the anatomy or fatty acids associated traits were found in both grouped regions.

4.3.5 Functional gene analysis

From 131 genes, 103 were found in the natural selection putative regions and 28 in the artificial selection putative regions. The grouped analysis found 6 significant metabolic pathways to artificial selection cluster and 3 metabolic pathways to natural selection cluster.

The first artificial selection pathway was Cholesterol biosynthesis, whose this animal lipid is vital for nervous system, growth, mineral metabolism, muscle tone, insulin production, and immune system function. It is also important to mention that high-density lipid (HDL) has antioxidant, anticoagulant, anti-inflammatory and endothelial protection properties, with described functions to innate immunity [41]. Jin et al. [42] concluded that the cholesterol biosynthesis inhibition is related to 1-octen-3-ol production, which plays an important function in the meat taste. This relationship is mediated by mevalonic acid, whose pathway begins in acetyl coenzyme A (acetyl-CoA), a key molecule from Krebs cycle [43], as known tricarboxylic acid (TCA) cycle, precisely the name of the second artificial selection pathway. It is also in the same context the find of β -3-adrenergic receptor signaling pathway, involved in lipolysis and homeostatic regulation, whose *ADRB3* was overexpressed in adipose tissues higher than in non-adipose tissues and with greater expression in deep deposits such as great omental and retroperitoneal fat than in subcutaneous fat [44]. Other studies showed associations with growth, meat yield and ultrasound carcass traits in sheep [45,46]. Generally, in *Chapter 1* was discussed that adrenergic signaling regulates processes from cellular migration to cytokine secretion, participating of different immune cells functions [47].

Enkephalin release, the forth one, is substantially known for the molecule properties against parasitism as other opioids [48], on what parasitic infection may induce increases in the opioid peptides level as a result of the anamnestic immune response. Its analgesic and anti-inflammatory proprieties were related, even combined action with adrenocorticotropin hormone (ACTH) in the mammalian nervous system, considering that the second one is associated with many behavioral important traits, with some shared characteristics with

enkephalins. The last molecule class is also involved in angiogenesis, blood pressure, embryonic development, feeding, hypoxia, neuroprotection, peristalsis, and wound repair [49-52]. In the same sense, the Histamine H2 receptor mediated signaling pathway find was relevant, considering a study using Santa Inês and other two sheep breeds which found a positive correlation among histamine and different immune cells and immunoglobulin A (IgA) in the abomasum, considering that mast cells produce histamine and give rise to globule leucocytes [53-55]. As described in *Chapter 1*, the histamine secreted from mast cells and basophils could influence Th1 and Th2 responses, participating of the regulatory cycle in inflammatory reactions [56].

Finally, the last artificial selection putative pathway is also involved in endocrine response – 5HT4 type receptor mediated signaling pathway. This occurrence is interesting because of its indirect effect in resistance to parasites, considering that this serotonin is involved in a broad context with reticulo-ruminal myoelectric activity together other same class molecules, including the peristaltic activity. For this theme, it is known that sheep parasitic expulsion is influenced by histamine, serotonin and prostaglandins [57-59].

Considering the metabolic pathways putative to natural selection, the results are pointed to more broad processes, with detections of Oxidative stress response, PI3 kinase pathway, and Insulin/IGF pathway-protein kinase B signaling cascade. The first is quite generic but in accordance with results related with reactive oxygen species (ROS), which were involved in resistance to worms in sheep, with reports in nematodes generically, but also in *H. contortus* and *Trichostrongylus columbriformis* specifically [60-63].

Phosphatidylinositol 3-kinases (PI3K) are involved in cell functions, including cell growth, proliferation, and differentiation [64], and specifically the *PIK3CD* gene is restricted to immune cells and it was described as boosting innate B cell expansion but limiting intrinsic B cell immune responses [65]. Protein Kinase B (PKB) is activating in in a PI3K-dependent fashion by insulin [66], then displaying insulin grow factor pathway-protein kinase B cascade. The PI3K/PKB pathway regulates apoptosis, a known function performed by lymphocytes [67].

4.4 Discussion

By the first way to categorize selection, it was extensively discussed in this study and in the *Chapter 1* the indirect selection action to immunological traits in sheep when described the artificial selection. The BCS parameter is not only the best selection criterion by it

correlation with the four immune parameters, but it is also considered as an easy parameter and low cost tool for variation detection in fat reserves and muscle volume, which can be used as an indirect selection criterion for animals with higher live weight [18]. Still, natural selection is supposed to act in a more direct way, only being relaxed

Considered that it is not common do selection to immunological parameters in sheep in Brazil, the three times selection intensity of natural force over the artificial force is completely justified. Yet, even though stabilizing selection is a remarkable proxy for immunological traits [68], when the population is exposed to a lower challenge level, i.e. with greater control and likely greater artificial selection, this latter force can modify these traits selection intensity and nature, as observed in the directional selection trend when animals were modeled in this way. Evidently, at higher levels of challenge, the selection is closer to a balancing model or soft selective sweeps and there is also a greater probability of describing a complex adaptive landscape, whose option of modeling with cubic spline shows to be highly profitable. In the same sense, the Foll & Gaggiotti [37] method exhibited a relationship of stabilizing selection to natural selection *Fst* regions and directional selection to artificial selection *Fst* regions, whose deviations must be due to the ROH nature, as described.

About each immunological trait, PPT presented a high correlation with both selection criteria, but despite its expressive selection gain, there is no evidence of direction in the net selection. Its disruptive selection result in high challenge level and its sensibility to cubic spline adjust demonstrate that this trait may present sometimes reinforcement selection, sometimes concurrent selection (or a more complex adaptive landscape), critically dependent on the challenge level, whose use of very heterogeneous environments may have reduced the detection power.

ECC showed a high natural selection contribution by a strong reinforcement net selection, and considering that it is also a simple selection criterion that could be used to detect anemia [69,70]. Studies that showed moderate correlation among ECC detection by FAMACHA® method and other immunological and productive parameters in Santa Inês included reports by Sarmiento et al. [71], Oliveira et al. [72], and Berton et al. [73], demonstrating the possible use of this trait as a selection criterion in beef sheep. The high natural selection contribution was corroborated by the stabilizing selection finds, especially in the high challenge level.

FEC and CV present also positive net selections, i.e. response to artificial selection with significant reinforcement of natural selection, with FEC showing lower power. Indeed,

CV presented an obvious directional selection, regardless of the challenge level, even if influenced by it, when FEC only showed directional selection in low challenge level, which may be due to its low heritability. This last conclusion may suggest that FEC is a weaker trait to change the nature of fight against parasites, so that natural selection and artificial selection are intermingled in conferring resistance or resilience to gastrointestinal nematodes, which can be observed by the non-existence of *Fst* detected in the present study overlapping with exclusive ROH to one of the three clusters from *Chapter 1*.

Finally, the QTL and functional gene analyses aid to understand the selection components in resistance and resilience phenomena. Artificial selection presents enrichment to creatinine, whose presence is directly proportional to muscle deposition [74], and to meat quality quantitative traits. The adrenergic molecule find, overexpressed in adipose tissue, and cholesterol find, in which acetyl-coA participates of mevalonic acid pathway, present indirect relationship with meat quality. By these results, it can be hypothesized a possible biological origin for correlation between BCS and immunological traits, expounding the indirect artificial selection discussed, but further studies are strongly necessary to confirm that assumption. Other hypothesis in this sense are linked with behavioral traits, not explored in this study, considering the relationship between enkephalins with adaptation and behavior and a solely detection of a behavioral quantitative trait to artificial selection, even if two QTL were present in solely natural selection detections.

From the immunological results perspective, the artificial selection related pathways were enrichment to innate immune system in a broad context, like the cholesterol result, even as the inflammatory and analgesic responses controlling, including the histamine action and its relationship with mast cells and basophils. The parasites expulsion by serotonin pathway plays a joint role in resistance to nematodes with what Benavides et al. [75] classified innate immune response with evidence of mucin oxygen-linked glycosylation. This innate immunity enrichment to artificial selection is corroborated by the other nematodes genera FEC associations by QTL, presented solely in this cluster.

Although anatomy associated QTL were shared by artificial and natural selection, growth and morphological exterior traits were solely detected in natural selection cluster. In the same sense, fatty acid traits were shared by the two clusters, with cholesterol and β -3-adrenergic reports to artificial selection, but fat traits were only detected in natural selection putative regions. By the natural selection perspective, the adipose tissue discussion is more conditioned to an overview about fat functions, including many important metabolic pathways

to increase fitness. It is obvious that strength, stabilizing selection and natural selection themes are tightly linked.

On the other hand, it can be suggest that specific interactions are properly of the natural selection. As discussed in the other previous study (*Chapter 1*), differences in correlations between antibodies may be a result of the sensitive interaction between immune response and previous exposure to pathogens [76,77], with antibody presenting a high individual variation in their development, especially regarding exposure to parasitic nematodes, food availability, and climate conditions [78-80]. In this context, although natural selection acts on a larger set of traits, with a more undefined direction and thus favoring soft sweeps and stabilizing selection, it is precisely it that is the greatest driving force in favor to antibodies and their specific action against parasites. It strongly justifies the ROS and B cell related results.

4.5 Conclusions

The present study added new contributions to understand resistance and resilience to nematodes in an evolutionary perspective. Body conditional score showed to be the best parameter to be used as indirect selection criterion of immunological traits in sheep breeding when compared with live weight. The natural and the artificial selection reinforce themselves mostly in situations where the artificial selection is not overly runaway, like in the rustic manner sheep farms in Brazil, with the potential to change from other parasite challenge levels. Indeed, both selection components jointly contribute to both resistance and resilience, although there is evidence that natural selection is more related to stabilizing selection, soft sweeps and adaptive immunity, while artificial selection is more related to directional selection, hard sweeps and innate immunity.

4.6 References

1. ZEDER, M.A. Animal domestication in the Zagros: a review of past and current research. *Paléorient*, v. 25, p. 11-26, 1999.
2. HANDLEY, L.J.L.; BYRNE, K.; SANTUCCI, F.; TOWNSEND, S.; TAYLOR, M.; BRUFORD, M.W.; Hewitt, G.M. Genetic structure of European sheep breeds. *Heredity*, v. 99, p. 620-631. 2007.
3. MORADI, M.H; NEJATI-JAVAREMI, A.; MORADI-SHAHRBABA, M.; DODDS, K.G.; MCEWAN, J. Genomic scan of selective sweeps in thin and fat tail sheep

- breeds for identifying of candidate regions associated with fat deposition. **BMC Genetics**, v. 13, <https://doi.org/10.1186/1471-2156-13-10>, 2012.
4. ROCHUS, C.M.; TORTEREAU, F.; PETIT, F.P.; RESTOUX, G.; ROMIEUX, C.M.; KLOPP, G.T.; SERVIN, B. Revealing the selection history of adaptive loci using genome-wide scans for selection: an example from domestic sheep. **BMC Genomics**, v. 19, doi: 10.1186/s12864-018-4447-x, 2018.
 5. Zeder, M.A. Domestication and early agriculture in the mediterranean basin: Origins, diffusion, and impact. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, p. 11597–11604, 2008.
 6. FARIELLO, M.I.; SERVIN, B.S.; KLOPP, G.T.; RUPP, R.; MORENO, C. INTERNATIONAL SHEEP GENOMICS CONSORTIUM; SAN CRISTOBAL, M.; BOITARD, S. Selection signatures in worldwide sheep populations. **PloS One**, v. 9, e103813, doi:10.1371/journal.pone.0103813, 2014.
 7. CETTI, F. **Storia naturale di Sardegna**. Chemistry & biodiversity 1, 1st ed., Ilisso, 1774. 456 p.
 8. BARBATO, M.; HAILER, F.; OROZCO-TERWENGEL, P.; KIJAS, J.; MEREU, P.; CABRAS, P.; MAZZA, R.; PIRASTRU, M.; BRUFORD, M.W. Genomic signatures of adaptive introgression from European mouflon into domestic sheep. **Scientific Reports**, v. 7, doi: 10.1038/s41598-017-07382-7, 2017.
 9. CIANI, E.; MASTRANGELO, S.; SILVA, A.; MARRONI, F.; FERENČAKOVIĆ, M.; AJMONE-MARSAN, P.; BAIRD, H.; BARBATO, M.; COLLI, L.; DELVENTO, C.; DOVENSKI, T.; GORJANC, G.; HALL, S.J.G.; HODA, A.; LI, M-H.; MARKOVIĆ, B.; MCEWAN, J.; MORADI, M.H.; RUIZ-LARRAÑAGA, O.; RUŽIĆ-MUSLIĆ, D.; ŠALAMON, D.; SIMČIČ, M.; STEPANEK, O.; ECONOGENE CONSORTIUM; SHEEPHAPMAP CONSORTIUM; CURIK, I.; CUBRIC-CURIK, V.; LENSTRA, J.A. On the origin of European sheep as revealed by the diversity of the Balkan breeds and by optimizing population-genetic analysis tools. **Genetics Selection Evolution**, v. 52, <https://doi.org/10.1186/s12711-020-00545-7>, 2020.
 10. MEADOWS, J.R.; LI, K.; KANTANEN, J.; TAPIO, M.; SIPOS, W.; PARDESHI, V.; GUPTA, V.; CALVO, J.H.; WHAN, V.; NORRIS, B.; KIJAS, J.W. Mitochondrial sequence reveals high levels of gene flow between breeds of domestic sheep from Asia and Europe. **Journal of Heredity**, v. 96, p. 494–501, 2005.
 11. KIJAS, J.W.; TOWNLEY, D.; DALRYMPLE, B.P.; HEATON, M.P.; MADDOX, J.F.; MCGRATH, A.; WILSON, P.; INGERSOLL, R.G.; MCCULLOCH, R.; MCWILLIAM, S.; TANG, D.; MCEWAN, J.; COCKETT, N.; ODDY, V.H.; NICHOLAS, F.W.; RAADSMA, H.; International Sheep Genomics Consortium. A genome wide survey of SNP variation reveals the genetic structure of sheep breeds. **Plos One**, e4668, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004668>, 2009.
 12. MEADOWS, J.R.S.; CEMAL, I.; KARACA, O.; GOOTWINE, E.; KIJAS, J.W. Five ovine mitochondrial lineages identified from sheep breeds of the Near East. **Genetics**, v. 175, p. 1371-1379, 2007.
 13. ESTRADA-REYES, Z.M.; TSUKAHARA, Y.; AMADEU, R.R.; GOETSCH, A.L.; GIPSON, T.A.; SAHLU, T.; PUCHALA, R.; WANG, Z.; HART, S.P.; MATEESCU,

- R.G.. Signatures of selection for resistance to *Haemonchus contortus* in sheep and goats. **BMC Genomics**, v. 20, <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6150-y>, 2019.
14. PRICE, E.O. Behavioral aspects of animal domestication. **The Quarterly Review or Biology**, v. 59, p. 1-32, 1984.
 15. ZHU, C.; GORE, M.; BUCKLER, E.; YU, J. Status and prospects of association mapping in plants. **The Plant Genome**, v. 1, p. 5-20, 2008.
 16. CHEBIB, J.; GUILLAUME, F. Pleiotropy or linkage? Their relative contributions to the genetic correlation of quantitative traits and detection by multitrait GWA studies. **Genetics**, v. 219, <https://doi.org/10.1093/genetics/iyab159>, 2021.
 17. ANDERSSON, L. How selective sweeps in domestic animals provide new insight into biological mechanisms. **Journal of Internal Medicine**, v. 271, p. 1-14, doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02450.x, 2012.
 18. VAN BURGEL, A.J.; OLDHAM C.M.; BEHRENDT, R.; CURNOW, M. GORDON, D.J.; THOMPSON, A.N. The merit of condition score and fat score as alternatives to liveweight for managing the nutrition of ewes. **Animal Production Science**, v.51, p.834-841, 2011.
 19. ABBASI, M.A.; ABDOLLAHI-ARPANAHI, R.; MAGHSOUDI, A.; VAEZ TORSHIZI, R. Evaluation of models for estimation of genetic parameters and maternal effects for early growth traits of Iranian Baluchi sheep. **Small Ruminant Research**, v.104, p. 62-69, 2012.
 20. BENESTY, J.; CHEN, J.; HUANG, Y.; COHEN, I. Pearson correlation coefficient. In: Noise reduction in speech processing, **Springer**, p. 37–40, 2009.
 21. COURTNEY, C.H.; PARKER C.F.; MCCLURE, K.E.; HERD, R.P. Resistance of exotic and domestic lambs to experimental infection with *Haemonchus contortus*. **International Journal for Parasitology**, v.15, p.100-109, 1985.
 22. CUNHA, M.G.G.; CARVALHO, F.F.R.; GONZAGA NETO, S.; CEZAR, M.F. Características quantitativas de carcaça de ovinos Santa Inês confinados alimentados com rações contendo diferentes níveis de caroço de algodão integral. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 37, p. 1112–1120, 2008.
 23. GARCIA, I.F.F.; PEREZ, J.R.O.; PEREIRA, I.G.; COSTA, I.T.R.; MARTINS, M.O. Estudo alométrico dos tecidos da carcaça de cordeiros Santa Inês puros ou mestiços com Texel, Ile de France e Bergamácia. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 38, p. 539–546, 2009.
 24. MCMANUS, C.; PAIVA, S.R.; ARAÚJO, R.O. Genetics and breeding of sheep in Brazil. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.39, p.236–246, 2010.
 25. AMORIM, S.T.; KLUSKA, S.; BERTON, M.P.; DE LEMOS, M.V.A.; PERIPOLLI, E.; STAFUZZA, N. B.; MARTIN, J.F.; ÁLVAREZ, M.S.; GAVIÑA, B.V.; TORO, M.A.; BANCHERO, G.; OLIVEIRA, P.S.; GRIGOLETTO, L.; ELER, J.P.; BALDI, F. FERRAZ, J.B.S. Genomic study for maternal related traits in Santa Inês sheep breed. **Livestock Science**, v. 217, p. 76–84. doi:10.1016/j.livsci.2018.09.011, 2018.
 26. WILSON, A.J.; RÉALE, D.; CLEMENTS, M.N.; MORRISSEY, M.M; POSTMA, E.; WALLING, C.A.; KRUIK, L.E.B.; NUSSEY, D.H. An ecologist's guide to the animal model. **Journal of Animal Ecology**, v. 79, p. 13-26, 2010.
 27. AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D.L.; LEGARRA, A; TSURUTA, S; LAWLOR, T.J. 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.
28. ARNOLD, S.J.; WADE, M.J. On the measurement of natural and sexual selection: Theory. **Evolution**, v. 38, p. 709-719, 1984a.
 29. FLANAGAN, S.S.P.; ROSE, E.; JONES, A.G. Population genomics reveals multiple drivers of population differentiation in a sex-role-reversed pipefish. **Molecular Ecology**, v. 25, p. 5043-5072, 2016.
 30. FLANAGAN, S.S.P.; JONES, A.G. Genome-wide selection components analysis in a fish with male pregnancy. **Evolution**, v. 71, p. 1096-1105, 2017.
 31. MONNAHAN, P.J.; COLICCHIO, J.; KELLY, J.K. A genomic selection component analysis characterizes migration-selection balance. **Evolution**, v. 69, p. 1713-1727, 2015. **Genetics**, v. 180, p. 977-993, 2008.
 32. WRIGHT, S. The genetical structure of populations. **Annals of Eugenics**, v. 15, p. 323-354, 1949.
 33. WEIR, B. S. **Genetic data analysis II: methods for discrete population genetic data**. Sinauer Associates, 1996. 445 p.
 34. LANDE, R.; ARNOLD, S.J. The Measurement of Selection on Correlated Characters. **Evolution**, v. 37, p. 1210-1226, 1983.
 35. SCHLUTER, D. Estimating the form of natural selection on a quantitative trait. **Evolution**, v. 42, p. 849-862, 1988.
 36. GOMES, R.L.F.; VELLO, N.A.; AZEVEDO FILHO, J.A. Genetic analysis of F6 e F7:6 soybean generations. **Crop Breeding and Applied Biotechnology**, v. 4, p. 35-42, 2004.
 37. FOLL, M.; GAGGIOTTI, O. A genome-scan method to identify selected loci appropriate for both dominant and codominant markers: a Bayesian perspective. **Genetics**, v. 180, p. 977-993, 2008.
 38. ARNOLD, S.J.; WADE, M.J. On the measurement of natural and sexual selection: Applications. **Evolution**, v. 38, p. 720-734, 1984b.
 39. TRIVERS, R. L. Sexual selection and resource-accruing abilities in *Anolis garmani*. **Evolution**, v. 30, p. 253-269, 1976.
 40. PURFIELD, D.C.; MCPARLAND, S.; WALL, E.; BERRY, D.P. The distribution of runs of homozygosity and selection signatures in six commercial meat sheep breeds. **Plos One**, e0176780, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176780>, 2017.
 41. Grunfeld, C.; Feingold, K.R. HDL and innate immunity: a tale of two apolipoproteins. **Journal of Lipid Research**, v. 49, i. 8, p. 1605-1606, 2008.
 42. JIN, Y.; YUAN, X.; LIU, J.; WEN, J.; CUI, H.; ZHAO, G. Inhibition of cholesterol biosynthesis promotes the production of 1-octen-3-ol through mevalonic acid. **Food Research International**, v. 158, <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111392>, 2022.
 43. MIZIORKO HM. Enzymes of the mevalonate pathway of isoprenoid biosynthesis. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 505, p. 131-143, 2011.
 44. WU, J.; LIU, W.; LIU, J.; QIAO, L.; YUAN, Y. Distribution and quantification of β -3 adrenergic receptor in tissues of sheep. **Animal**, v. 5, p. 88-93, 2011.
 45. WU, J.; QIAO, L.; LIU, J. YAN.; Y.; LIU, W. SNP variation in ADRB3 gene reflects the breed difference of sheep populations. **Molecular Biology Reports**, v. 39, p. 8395-8403, 2012.

46. TALEBI, R.; GHAFARI, M.R.; ZEINALABEDINI, M.; ABDOLI, R.; MARDI, M. Genetic basis of muscle-related traits in sheep: A review. **Animal Genetics**, v. 53, p. 723-739, 2022.
47. SHARMA, D.; FARRAR, J.D. Adrenergic regulation of immune cell function and inflammation. **Seminars in Immunopathology**, v. 42, p. 709–717, <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00829-6>, 2020.
48. KAVALIERS, M.; COLWELL, D.C. Parasitism, opioid systems and host behavior. **Advances in Neuroimmunology**, v. 2, p. 287-295, 1992.
49. THANAWALA, V.; KADAM, J.V.; GHOSH, R. Enkephalinase inhibitors: Potential agents for the management of pain. **Current Drug Targets**, v. 9, <https://dx.doi.org/10.2174/138945008785909356>, 2008.
50. DUQUE-DÍAZ, E.; ALVAREZ-OJEDA, O.; COVEÑAS, R. Enkephalins and ACTH in the mammalian nervous system. **Vitamins and Hormones**, Academic Press, v. 111, p. 147-193, 2019.
51. GOAZIGO, A.R.-L.; PORAS, H.; BEN-DHAOU, C.; OUMET, T.; BAUDOUIN, C.; WURM, M.; PARSADANIANTZ, S.M. Dual enkephalinase inhibitor PL265: a novel topical treatment to alleviate corneal pain and inflammation. **The Journal of Pain**, v. 160, p 307-321, 2019.
52. CIOTU, C.I.; FISCHER, M.J.M. Novel analgesics with peripheral targets. **Neurotherapeutics**, v. 17, p. 784–825, 2020.
53. HUNTLEY, J.F.; PATTERSON, M.; MACKELLAR, A.; JACKSON, F.; STEVENSON, L.M.; COOP, R.L. A comparison of the mast cell and eosinophil responses of sheep and goats to gastrointestinal nematode infections. Research in **Veterinary Science**, v. 58, p. 5-10, [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(95\)90080-2](https://doi.org/10.1016/0034-5288(95)90080-2), 1995.
54. BALIC, A; BOWLES, V.M.; MEEUSEN, E.N. Cellular profiles in the abomasal mucosa and lymph node during primary infection with *Haemonchus contortus* in sheep. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. v. 75, p. 109–120, 2000.
55. AMARANTE, A.F.T.; BRICARELLO, P.A.; HUNTLEY, J.F.; MAZZOLIN, L.P.; GOMES, L.P. Relationship of abomasal histology and parasite-specific immunoglobulin A with the resistance to *Haemonchus contortus* infection in three breeds of sheep. **Veterinary Parasitology**, v. 128, p. 99–107, 2005.
56. JUTEL, M.; WATANABE, T.; KLUNKER, S.; AKDIS, M.; THOMET, O.A.R.; MALOLEPSZY, J.; ZAK-NEJMARK, T.; KOGA R.; KOBAYASHI. T.; BLASER. K.; AKDIS, C.A. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. **Nature**, v. 413, p. 420-425, 2001.
57. BRIKAS, P.; FIORAMONTI, J.; BUENO, L. Types of serotonergic receptors involved in the control of reticulo-ruminal myoelectric activity in sheep. **Journal of Veterinay Pharmacology and Therapeutics**, v. 17, p. 345-352, 1994.
58. ABRAHAM, S.N.; ST JOHN, A.L. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. **Nature Reviews Immunology**, v. 10, p. 440-452, 2010.
59. HENDAWY, S.H.M. Immunity to gastrointestinal nematodes in ruminants: effector cell mechanisms and cytokines. **Journal of Parasitic Diseases**, v. 42, p. 471-482, 2018.
60. TOSCANO, J.H.B. OKINO, C.H.; DOS SANTOS, I.B.; GIRALDELO, L.A.; VON HAEHLING, M.B.; ESTEVES, S.N.; CHAGAS, A.C.S.. Innate immune responses associated with resistance against *Haemonchus contortus* in Morada Nova Sheep.

- Journal of Immunology Research**, v. 2019 , <https://doi.org/10.1155/2019/3562672>, 2019.
61. COLASANTI, M.; GRADONI, L.; MATTU, M.; PERSICHINI, T.; SALVATI, L.; VENTURINI, G.; ASCENZI, P. Molecular bases for the anti-parasitic effect of NO. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 9, p. 131–134, 2002.
 62. RAJAN, T.V.; PORTE, P.; YATES, J.A.; KEEFER, L.; SHULTZ, L.D. Role of nitric oxide in host defense against an extracellular, metazoan parasite, *Brugia malayi*. **Infection and Immunity**, v. 64, p. 3351–3353, 1996.
 63. INGHAM, A.; REVERTER, A.; WINDON, R.; HUNT, P.; MENZIES, M. Gastrointestinal nematode challenge induces some conserved gene expression changes in the gut mucosa of genetically resistant sheep. **International Journal for Parasitology**, v. 38, p. 431–442, 2008.
 64. ENGELMAN, J.; LUO, J.; CANTLEY, L. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. **Nature Reviews Genetics**, v. 7, p. 606–619, 2006.
 65. WRAY-DUTRA, M.N.; AL QURESHAH, F.; METZLER, G.; OUKKA, M.; JAMES, R.G.; RAWLINGS, D.J. Activated PI3KCD drives innate B cell expansion yet limits B cell-intrinsic immune responses. **Journal of Experimental Medicine**, v. 215, p. 2485-2496, 2018.
 66. HAJDUCH, E.; LITHERLAND, G.J.; HUNDAL, H.S. Protein kinase B (PKB/Akt) – a key regulator of glucose transport? **FEBS Letters**, v. 492, p. 199-203, 2001.
 67. DURONIO, V. The life of a cell: apoptosis regulation by the PI3K/PKB pathway. **Biochemical Journal**, v. 415, p. 333–344, 2008.
 68. BAMSHAD, M.; WOODING, S.P. Signatures of natural selection in the human genome. **Nature Reviews Genetics**, v. 4, p. 99-110, 2003.
 69. VAN WYK; J.A.; BATH, G.F. The FAMACHA© system for managing haemonchosis in sheep and goats by clinically identifying individual animals for treatment. **Journal of Veterinary Research**, v. 33, p. 509-529, 2002.
 70. REYNECKE, D.P.; VAN WYK, J.A.; GUMMOW, B.; DORNY, P.; BOOMKER, J. Application of ROC curve analysis to FAMACHA© evaluation of haemonchosis on two sheep farms in South Africa. **Veterinary Parasitology**, v.177, p.224-230, 2011.
 71. SARMENTO, J.L.R.; RODRIGUES, F.N.; LEAL, T.M.; ARAÚJO, A.M.; FIGUEIREDO FILHO, L.A.S. Genetic parameters for worm resistance in Santa Inês sheep using the Bayesian animal model. **Asian-Australian Journal of Animal Sciences**, v.32, 2020.
 72. OLIVEIRA, E.J.; SAVEGNAGO, R.P.; FREITAS, L.A.; FREITAS, A.P.; MAIA, S.R.; SIMILI, F.F.; EL FARO, L.; COSTA, R.L.D.; SANTANA, M.L.J.; PAZ, C.C.P. Estimates of genetic parameters and cluster analysis for worm resistance and resilience in Santa Inês meat sheep. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.53, p.1338-1345, 2018.
 73. BERTON, M.P.; SILVA, R.P.; CARVALHO, F.; CHIAIA, H.L.J.; OLIVEIRA, P.S.; ELER, J.P.; BANCHERO, G.; FERRAZ, J.B.S.; BALD, F. Genetic parameter estimates for gastrointestinal nematode parasite resistance and maternal efficiency indicator traits in Santa Inês breed. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 136, doi:10.1111/jbg.12424, 2019.
 74. TOSATO, M.; MARZETTI, E.; CESARI, M.; SAVERA, G.; MILLER, R.R.; BERNABEI, R.; LANDI, F.; CALVANI, R. Measurement of muscle mass in

- sarcopenia: from imaging to biochemical markers. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 29, p. 19–27, 2017.
75. BENAVIDES, SONSTEGARD, T.S.; VAN TASSELL, C. Genomic regions associated with sheep resistance to gastrointestinal nematodes. **Trends in Parasitology**, v 32, p. 470-480, 2016.
76. SPARKS, A.M.; WATT, K.; SINCLAIR, R.; PILKINGTON, J.G.; PEMBERTON, J.M.; JOHNSTON, S.E.; MCNEILLY, T.N.; NUSSEY, D.H. Natural selection on antihelminth antibodies in a wild mammal population. **The American Naturalist**, v. 192, p. 745–760, 2018.
77. SPARKS, A.M.; WATT, K.; SINCLAIR, R.; PILKINGTON, J.G.; PEMBERTON, J.M.; MCNEILLY, T.N.; NUSSEY, D.H.; JOHNSTON, S.E. The genetic architecture of helminth-specific immune responses in a wild population of Soay sheep (*Ovis aries*). **PLoS Genetics**, v. 15, <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008461>, 2019.
78. COULSON, T.; CATCHPOLE, E.A.; ALBON, S.D.; MORGAN, B.J.T.; PEMBERTON, J.M.; CLUTTON-BROCK, T.H.; CRAWLEY, M.J.; GRENFELL, B.T. Age, sex, density, winter weather and population crashes in Soay sheep. **Science**, v. 292, p. 1528–1531, 2001.
79. CRAWLEY, M.J.; ALBON, S.D.; BAZELY, D.R.; MILNER, J.M.; PILKINGTON, J.G.; TUKE, A.L. Vegetation and sheep population dynamics. In: **Soay Sheep: Dynamics and Selection in an Island Population**, Cambridge University Press, p. 89–112, 2004.
80. WILSON, K.; GRENFELL, B.T.; PILKINGTON, J.G.; BOYD, H.E.G.; GULLAND, F.M. Parasites and their impact. In: **Soay Sheep: Dynamics and Selection in an Island Population**. Cambridge University Press, p. 17-51, 2004.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo inicial investigar evidências evolutivas e genes candidatos relacionados aos fenômenos de resistência, tolerância e susceptibilidade ao parasita gastrointestinal *Haemonchus contortus* em populações de ovinos da raça brasileira Santa Inês, tendo expandido seu escopo para o desenvolvimento de um modelo original quanto à rede de seleção. A partir da deriva genética, da ainda que rústica - e muitas vezes empírica - seleção artificial praticada e da seleção natural persistente em um ambiente em cativeiro, sub-populações desse ruminante de pequeno porte têm desenvolvido a habilidade de resistir a infecções ou de suportá-las sem substanciais quadros de anemia.

O uso de uma modelagem propositiva em Biologia Evolutiva que classificou planos estático e dinâmico permitiu o estabelecimento de paralelos com conceitos econômicos, em aceção a analogias já desenvolvidas por outros autores, possibilitando a dedução de um método de detectar a rede de seleção. Essa e demais formas de classificar a seleção são mecanismos conceituais úteis para investigações em Genética de Populações.

Após o teste do modelo em populações com dados disponíveis, o mesmo foi incluído juntamente a outras metodologias para adicionar robustez à análise inicialmente realizada com corridas de homozigose e varreduras seletivas. Parâmetros como o escore de condição corporal apresentam boa correlação concomitantemente com ganho de peso e parâmetros imunológicos, sobretudo aqueles responsivos por sua moderada herdabilidade. A qualidade da carne parece ser selecionada nesse mesmo sentido, com o nível de desafio criticamente modulador da rede de seleção e de sua natureza, sendo influenciado no mesmo sentido pela seleção natural. Ambos componentes de seleção parecem se reforçar ao conferir mecanismos de combate a parasitas gastrointestinais nas populações estudadas de ovinos.

Ainda que a seleção artificial esteja mais relacionada à seleção direcional e assinaturas seletivas mais fortes no genoma, enquanto a seleção natural para características imunológicas frequentemente apresenta comportamento balanceador, favorecendo assim assinaturas seletivas mais fracas, não foi possível separar por completo os efeitos de cada uma nos fenômenos de resistência e tolerância. Contudo, houve um enriquecimento funcional para imunidade inata na seleção artificial e para imunidade adquirida na seleção natural, considerando que somente uma força demasiadamente complexa como o último mecanismo poderia provocar uma adaptação que requer a especificidade de um anticorpo, por exemplo.

Resistência e tolerância compartilham diversas rotas metabólicas comuns, traçando-se um panorama de proteção que começa com a expulsão do parasita por movimentos peristálticos e produção de muco, seguido pela ativação de macrófagos, resposta inflamatória e aumento dos níveis de histamina, e, finalmente, a ação coordenada de granulócitos e linfócitos, incluindo células NK e o complexo principal de histocompatibilidade. Adicionalmente, a homeostase mostra-se crucial em todas as etapas descritas, com destaque para o controle de sangramento no intestino.

A partir desse quadro de resultados, foram encontradas evidências relevantes para a questão inicialmente investigada, muito embora o modelo original desenvolvido supere a aplicação restrita ao estudo realizado. Nesse sentido, espera-se que conceitos como a evolucionabilidade, as diferentes formas de classificar a seleção e a própria proposta de análise evolutiva possam contribuir para novos trabalhos em Genética Evolutiva.

APÊNDICE I

Regiões cromossômicas oriundas de ilhas de homozigose detectadas somente em um dos grupos de animais (resistente, tolerante ou susceptível), a partir da detecção de corridas de homozigose (ROH), e oriundas de assinaturas de seleção (SS). As últimas não são referenciadas a um grupo específico porque as mesmas foram identificadas em relação a todo o conjunto de dados. Evidência *Both* (ambas) indica uma região cuja SS apresentou sobreposição com uma ROH. Em cada região genômica estão discriminadas localizações, conteúdo gênico e associação com locos de características quantitativas (QTL's) (*Health Traits*, ou Características Sanitárias) do The Animal QTL Database.

APPENDIX I

Chromosome regions of islands of homozygosity present in solely one cluster (resistant, resilient or susceptible), from runs of homozygosity (ROH), and selection signatures (SS) detections. The last ones are not targeted to a specific cluster because they have been identified across the entire dataset. *Both* evidence indicates a regions whose SS overlapped with a ROH. In each genomic region is discriminated any evidence location, gene content and quantitative trait loci (QTL) association (*Health Traits*) from The Animal QTL Database.

Chromosome	Island begin	Island End	ROH length	SS begin	SS end	Cluster	Evidence	Gene contente	QTL
1	NA	NA	NA	149085328	149585328	NA	SS	<i>TMPRSS15</i>	NA
2	66485626	69878820	3393194	NA	NA	Susceptible	ROH	<i>ANXA1, ALDH1A1, TMC1, ZFAND5, GDA, ABHD17B, CEMIP2, TRPM3</i>	LATRICH_2, IGA
2	170971890	173748344	2776454	NA	NA	Resilient	ROH	<i>MMADHC, LYPD6, LYPD6B, KIF5C, EPC2, MBD5, ORC4, ACVR2A</i>	NA
2	180722401	184051958	3329557	NA	NA	Resilient	ROH	<i>LRP1B</i>	NA
2	235649584	238120471	2470887	NA	NA	Resilient	ROH	<i>WNT6, WNT10A, IHH, CDKR2, MIR375, FEV, NHEJ1, CRYBA2, CFAP65, CNPPD1, RETREG2, ZFAND2B, ABCB6, ATG9A, ANKZF1, GLB1L, STK16, TUBA4A, DNAJB2, PTPRN, MIR153, DNPEP, DES, SPEG, OBSL1, SLC4A3, GMPPA, INHA, CHPF, TMEM198, STK11IP</i>	MICROT, HFEC, WORMCT
2	246460858	249010189	2549331	NA	NA	Resilient	ROH	<i>PID1, DNER, TRIP12, FBXO36, SLC16A14, SP110, ITM2C, CAB39, CPR55, PSMD1, HTR2B, ARMC9, B3GNT7, NMUR1, PADI3, PADI4, PADI6, TAS1R2</i>	ENTR
2	260459429	262725514	2266085	NA	NA	Susceptible	ROH	<i>HSPG2, EIF4G3, ECE1, LDLRAD2, ALPL, USP48, RAP1GAP, HP1BP3, PINK1, MUL1, SH2D5, FAM43B, KIF17, CAMK2N1, DDOST, CDA, UBXN10, PLA2G5, PLA2G2E, TMCO4, MICOS10, HTR6, NBL1, OTUD3, RNF186</i>	NA
2	NA	NA	NA	84783488	85283488	NA	SS	NA	SCS
3	25814686	28624103	2809417	NA	NA	Resilient	ROH	<i>FAM49A, RAD51AP2, MSGN1, VSNL1, KCNS3, SMC6, RDH14</i>	NA

Chromosome	Island begin	Island End	ROH length	SS begin	SS end	Cluster	Evidence	Gene contente	QTL
3	104741751	107493920	2752169	NA	NA	Susceptible	ROH	<i>SLC9A2, IL18RAP, SLC9A4, IL1R2, IL1R1, IL18R1, MAP4K4, RFX8, RNF149, CREG2, CNOT11, TBC1D8, RPL31, NPAS2, PDCL3, CHST10</i>	FECZ
3	149613458	152956941	3343483	NA	NA	Susceptible	ROH	<i>SLC38A4, SLC38A2, SLC38A1, SCAF11, ARID2, ANO6, DBX2, NELL2, TMEM117</i>	IGA, CEOSIN
3	NA	NA	NA	121253174	121753174	NA	SS	<i>NAV3</i>	TFEC_1
4	21514418	24311237	2796819	NA	NA	Susceptible	ROH	<i>NDUFA4, PHF14, THSD7A, SCIN, ARL4A, TMEM106B</i>	HFEC
5	74314915	78503351	4188436	NA	NA	Susceptible	ROH	<i>ADRA1B, FABP6, ATP10B, TTC1, CCNJL, PWWP2A, C1QTNF2, ZBED8, SLU7, GABRB2, GABRA1, GABRA6, GABRG2, NUDCD2, CCNG1, MAT2B, HMMR</i>	NA
5	93539499	96299808	2760309	NA	NA	Resistant	ROH	<i>CETN3, MBLAC2, POLR3G, LYSMD3, ARRDC3</i>	PEPSL, CM, FECGEN
5	NA	NA	NA	30065048	30565048	NA	SS	<i>SNX2, PPIC</i>	NA
7	79353062	81929691	2576629	NA	NA	Susceptible	ROH	<i>SYNE2, MTHFD1, ZBTB25, AKAP5, ZBTB1, HSPA2, PPP1R36, GPX2, RAB15, CHURC1, MAX, FUT8</i>	NA
7	104687681	107641311	2953630	NA	NA	Susceptible	ROH	<i>EML5, TTC8, FOXN3, TDP1, PSMC1, TTC7B, CALM2, RPS6KA5, GOLM2, EIF3J, B2M, CTDSPL2, PATL2, SPG11, TERB2, TRIM69</i>	NA
7	NA	NA	NA	38627307	39127307	NA	SS	NA	NA
7	NA	NA	NA	92279078	92779078	NA	SS	<i>TMEM63C, NGB, POMT2, GSTZ1, TMED8, VIPAS39, NOXRRED1, AHSA1, CIPC, ZDHHC22, SPTLC2</i>	NA

Chromosome	Island begin	Island End	ROH length	SS begin	SS end	Cluster	Evidence	Gene contente	QTL
8	29360485	32102849	2742364	NA	NA	Susceptible	ROH	<i>SLC16A10, RPF2, GTF3C6, CDK19, METTL24, SLC22A16, CDC40, WASF1, GPR6, FIG4, AK9, ZBTB24, MICAL1, SMPD2, PPIL6, CD164, CEP57L1, SESN1, ARMC2, FOXO3, AFG1L</i>	LATRICH_2
8	83865329	88075721	4210392	NA	NA	Resilient	ROH	<i>FBXO5, MTRF1L, RGS17, OPRM1, CNKSR3, SCAF8, TIAM2, TFB1M, CLDN20, NOX3</i>	LATRICH_2, FECGEN
9	NA	NA	NA	22681901	23181901	NA	SS	<i>NDRG1, TG, SLA, ST3GAL1</i>	SAOS
9	NA	NA	NA	85054852	85554852	NA	SS	<i>VPS13B, RGS22</i>	NA
10	88168947	92127150	3958203	NA	NA	Resistant	ROH	<i>FGF14, TPP2, METTL21C, SLC10A2, TEX30, POGLUT2</i>	NA
10	NA	NA	NA	23932516	24432516	NA	SS	<i>SLC25A15, MRPS31, FOXO1, VPS36, THSD1</i>	IGA, FECGEN
10	NA	NA	NA	81689966	82189966	NA	SS	<i>CLDN10, DNAJC3, UGGT2</i>	NA
12	2305220	4895096	2589876	NA	NA	Resistant	ROH	<i>NFASC, TMEM81, TMCC2, LEMD1, MFSD4A, RAB29, RAB7B, AVPR1B, IKBKE, DYRK3, IL19, CNTN2, NUCKS1, SLC26A9, RHEX, FAM72A, RASSF5, MAPKAPK2, IL24, RBBP5, SLC41A1, EIF2D, IL10, FCMR, YOD1, ELK4, PM20D1, SRGAP2, IL20, PFKFB2, DSTYK, KLHDC8A, CDK18, SLC45A3, PIGR, BLACAT1</i>	NA
12	NA	NA	NA	17811497	18311497	NA	SS	NA	NA
15	24866718	27417142	2550424	NA	NA	Resilient	ROH	<i>DLAT, IL18, PTS, PIH1D2, NKAPD1, TIMM8B, TEX12, BCO2, NCAM1, TTC12, DRD2, TMPRSS5, ZW10, CLDN25, USP28, HTR3A, HTR3B, ZBTB16</i>	FECGEN

Chromosome	Island begin	Island End	ROH length	SS begin	SS end	Cluster	Evidence	Gene contente	QTL
15	25440487	27908490	2468003	NA	NA	Resilient	ROH	<i>NCAM1, TTC12, DRD2, TMPRSS5, ZW10, CLDN25, USP28, HTR3B, HTR3A, ZBTB16, REXO2, NXPE4</i>	FECGEN
16	17483083	20116002	2632919	NA	NA	Susceptible	ROH	<i>IPO11, DIMIT1, KIF2A, ZSWIM6, SMIM15, NDUFAF2, ERCC8, ELOVL7, DEPDC1B</i>	HFEC
16	NA	NA	NA	71666406	72166406	NA	SS	<i>ADCY2</i>	NA
17	42510215	44946853	2436638	NA	NA	Susceptible	ROH	<i>FSTL5</i>	NA
18	48839785	51561708	2721923	50163747	50663747	Resistant	Both	<i>LRFN5</i>	HFEC
18	65151941	69140380	3988439	NA	NA	Susceptible	ROH	<i>HHIPL1, CYP46A1, EML1, EVL, DEGS2, YY1, SLC25A29, SLC25A47, WARS1, DLK1, BEGAIN, RTL1, PPP2R5C, HSPCA, DYNC1H1, TECPR1, WDR20, ANKRD9, MOK, CINP, RCOR1, TRAF3, AMN, CDC42BPB, TNFAIP2, LBHD2, KLC1, EIF5, TRMT61A, MARK3, PPP1R13B, CKB, ZFYVE21, BAG5, COA8</i>	SCRP, TFEC_1
19	36976172	41331939	4355767	NA	NA	Resilient	ROH	<i>SLC25A26, MAG11, ADAMTS9, PRICKLE2, PSMD6, ATXN7, THOC7, SNTN, SYNPR, FEZF2, PTPRG</i>	CORT
20	22892993	25674688	2781695	NA	NA	Resilient	ROH	<i>RHAG, MMUT, PGK2, CENPQ, CRISP3, GLYATL3, CRISP1, DEFB114, TFAP2B, TFAP2D</i>	IGA, HFEC, MVVS, OPAS, SAOS
22	28684989	34070865	5385876	29938940	30438940	Susceptible	Both	<i>SORCS1, XPNPEP1, ADD3, SMNDC1, MXI1</i>	HCT, SCS, TEFC_1, FECGEN

APÊNDICE II

Regiões cromossômicas detectadas em um estudo prévio (*Capítulo 1*) por corridas de homozigose (ROH) ou assinaturas de seleção (SS) (método *DCMS*) previamente identificadas que se sobrepuseram com assinaturas de seleção detectadas no presente estudo com índice de fixação de Wright (*F_{st}*) e suas atribuições de componentes (origem) e natureza de seleção. Em cada região genômica estão descritos o conteúdo gênico e associações com locos de características quantitativas (QTL's), cujos últimos estão separados se os mesmos são classificados como Health Traits ou Características Sanitárias (*Health associated QTL*) ou outros tipos de características do The Animal QTL Database (*Other associated QTL*).

APPENDIX II

Chromosome regions detected in a previous study (*Chapter 1*) by runs of homozygosity (ROH) or previous selection signatures (SS) (*DCMS* method) overlapped with the selection signatures detected in the present study with Wright fixation index (*F_{st}*) and their putative selection components (origin) and nature. In each genomic region is described the gene content and the quantitative trait loci (QTL) associations, whose last ones are separated if they are classified as Health Traits (*Health associated QTL*) or as other types in the The Animal QTL Database (*Other associated QTL*).

Chromosome	Previous region begin	Previous region end	Selection component	Selection nature	Previous evidence	Gene content	Health associated QTL	Other associated QTL
1	120394997	123217898	Natural	Stabilizing/ disruptive	ROH	<i>ATF6, OLFML2B, NOS1AP, SPATA46, SH2D1B, UAP1, UHMK1, DDR2, HSD17B7, CCDC190, RGS4, RGS5, NUF2</i>	FECZ, FECGEN	MDLUMB3, BFLUMB3, FATP, FAC-C20:5, FA-C22:5, PUFA, BDENS, HORNT
1	149085328	149585328	Natural	Stabilizing/ disruptive	SS (DCMS)	<i>TMPRSS15</i>	NA	FATP, FA-C20:5, FA-C22:5, PUFA
2	114465040	118245391	Artificial	Stabilizing/ disruptive	ROH	<i>GLRA3, CEP44, FBXO8, HAND2, SCRG1, SAP30, GALNT6, GALNT7</i>	MCH, NFEC, LATRICH_2	UPH, FA-C18:3, FA-C20:5, FA-C22:5, CIEL, CIELA, CIELB, MFLAV, MTEND
2	114746188	118883007	Artificial	Directional	ROH	<i>GLRA3, CEP44, FBXO8, HAND2, SCRG1, SAP30, GALNT6, GALNT7</i>	CREAT, MHC, NFEC, LATRICH_2	UPH, FA-C18:3, FA-C20:5, FA-C22:5, CIEL, CIELA, CIELB
3	134320295	137268040	Natural	Directional	ROH	<i>POC1B, DUSP6, ATP2B1, CCER1, LUM, EPYC, DCN, KERA</i>	DHCT, MVVS, CEOSIN	MCLA, BW, TNUM
5	30065048	30565048	Natural	Stabilizing/ disruptive	SS (DCMS)	<i>SNX2, PPIC</i>	NA	FATP, STA
5	46276100	48818355	Natural	Stabilizing/ disruptive	ROH	<i>ABHD17A, SCAMP4, ADAT3, CSNK1G2, BTBD2, SHROOM1, ZCCHC10, HSPA4, FSTL4, GDF9, UQCRQ, LEAP2, AFF4, VDAC1, TCF7, CDKL3, UBE2B, JADE2, CDKN2A, IPNL, SAR1B, SEC24A, CAMLG, DDX46, PCBD2, DDX46, CATSPER3, PITX1, TXNDC15</i>	NA	BW, ATLOC, FOOTANG

Chromosome	Previous region begin	Previous region end	Selection component	Selection nature	Previous evidence	Gene content	Sanitary QTL content	Other associated QTL
5	98658014	103093651	Natural	Directional	ROH	<i>NR2F1, FAM172A, KIAA0825, SLF1, MCTP1, FAM81B, TTC37, ARSK, GPR5150, ELL2, SPATA9, GLRX, PCSK1, CAST, ERAP1, ERAP2, LNPEP, LIX1, RIOK2</i>	HCT	BW
9	22681901	23181901	Natural	Stabilizing/ disruptive	SS (DCMS)	<i>NDRG1, TG, SLA, ST3GAL1</i>	SAOS	MUSWT, HCWT, LMA
9	85054852	85554852	Natural	Stabilizing/ disruptive	SS (DCMS)	<i>VPS13B, RGS22</i>	NA	MUSWT, HCWT, LMA
10	23932516	24432516	Natural	Directional	SS (DCMS)	<i>SLC25A15, MRPS31, FOXO1, VPS36, THSD1</i>	IGA, FECGEN	FATWT, FATP, HO, BONEP, LMYP
12	27073654	29818542	Natural	Directional	ROH	<i>DUSP10, HHIPL2, AIDA, BROX, FAM177B, DISP1, SUSD4, CCDC185, CAPN2, CAPN8, TP53BP2, FBXO28, DEGS1</i>	NA	LMYP, FATP, BDENS
12	33519660	36068031	Natural	Directional	ROH	<i>SMYD3, KIF26B, EFCAB2, COX20, HNRNPU, DESI2, ADSS2</i>	NA	LMYP, FATP, BDENS, REACT
13	16202545	18555214	Artificial	Directional	ROH	<i>CELF2, USP6NL, ECHDC3, UPF2, DHTKD1, SEC61A2, NUDT5, CDC123, CAMK1D, PRR13, CCDC3, YME1L1, MASTL, ABI1, PDSS1, APBB1IP, CCNY, CUL2, CREM</i>	ENTR, SAOS	SPLWT, MUSWT, CTVOC
16	71666406	72166406	Artificial	Directional	SS (DCMS)	<i>ADCY2</i>	NA	LMYP, DRESSING