

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 30/11/2018.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP  
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ESTUDO GENÔMICO POPULACIONAL E DE ASSOCIAÇÃO  
AMPLA COM CARACTERÍSTICAS DE EFICIÊNCIA  
ALIMENTAR E CRESCIMENTO EM FRANGOS DE CORTE**

**Jorge Augusto Petroli Marchesi**

**Biólogo**

**2016**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP**

**CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**ESTUDO GENÔMICO POPULACIONAL E DE ASSOCIAÇÃO  
AMPLA COM CARACTERÍSTICAS DE EFICIÊNCIA  
ALIMENTAR E CRESCIMENTO EM FRANGOS DE CORTE**

**Jorge Augusto Petroli Marchesi**

**Orientador: Prof. Dr. Danísio Prado Munari**

**Coorientadores: Dra. Mônica Corrêa Ledur**

**Dr. Marcos Eli Buzanskas**

**Dr. Rodrigo Pelicioni Savegnago**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Genética e Melhoramento Animal.

**2016**

M316e Marchesi, Jorge Augusto Petrolí  
Estudo genômico populacional e de associação ampla com características de eficiência alimentar e crescimento em frangos de corte / Jorge Augusto Petrolí Marchesi. -- Jaboticabal, 2016 vi, 95 p. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016  
Orientador: Danísio Prado Munari  
Coorientadores: Marcos Eli Buzanskas, Mônica Corrêa Ledur, Rodrigo Pelicioni Savegnago  
Banca examinadora: Claudia Cristina Paro de Paz, Nedenia Bonvino Stafuzza  
Bibliografia

1. Avicultura. 2. Endogamia. 3. *Gallus gallus*. 4. Marcadores moleculares. 5. Melhoramento genético. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 636.5:636.082

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

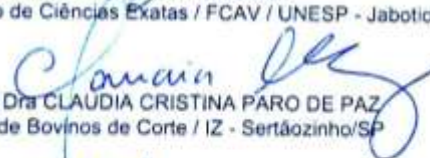
**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: ESTUDO GENÔMICO POPULACIONAL E DE ASSOCIAÇÃO AMPLA COM CARACTERÍSTICAS DE EFICIÊNCIA ALIMENTAR E CRESCIMENTO EM FRANGOS DE CORTE

**AUTOR: JORGE AUGUSTO PETROLI MARCHESI**  
**ORIENTADOR: DANISIO PRADO MUNARI**  
**COORIENTADOR: MARCOS ELI BUZANSKAS**  
**COORIENTADORA: MÔNICA CORRÊA LEDUR**  
**COORIENTADOR: RODRIGO PELICIONI SAVEGNAGO**

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em GENÉTICA E MELHORAMENTO ANIMAL, pela Comissão Examinadora:

  
Pós-doutorando MARCOS ELI BUZANSKAS  
Departamento de Ciências Exatas / FCAV / UNESP - Jaboticabal

  
Pesquisadora Dra CLAUDIA CRISTINA PARO DE PAZ  
Centro APTA de Bovinos de Corte / IZ - Sertãozinho/SP

  
Pós-doutoranda NEDENIA BONVINO STAFUZZA  
Departamento de Ciências Exatas / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 30 de novembro de 2016

## **DADOS CURRICULARES DO AUTOR**

**JORGE AUGUSTO PETROLI MARCHESI** – nascido em 20 de dezembro de 1992, na cidade de Concórdia, Santa Catarina, filho de Jorge Marchesi e Emília Ivone Petrolí. Iniciou o curso de Ciências Biológicas na Universidade do Contestado, UnC, Campus de Concórdia em março de 2010. Foi bolsista CNPq-PIBIC de iniciação científica na Embrapa Suínos e Aves de 2010 à 2015 e obteve o título de Biólogo em 2015. Em março de 2015 ingressou no curso de mestrado pelo programa de Pós-Graduação em Genética e Melhoramento Animal na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, Campus de Jaboticabal sob orientação do Prof. Dr. Danísio Prado Munari e coorientação da Dra. Mônica Corrêa Ledur, do Dr. Marcos Eli Buzanskas, e Dr. Rodrigo Pelicioni Savegnago. Foi bolsista CAPES de mestrado pelo período de março de 2015 a novembro de 2016.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais Jorge Marchesi e Emília Ivone Petroli por me apoiarem em todas as minhas decisões.

Aos membros da banca de defesa da dissertação Dra. Claudia Cristina Paro de Paz e Dra. Nedenia Bonvino Stafuzza pelas colaborações e sugestões.

Ao meu orientador Prof. Dr. Danísio Prado Munari por me receber como aluno e orientado.

Aos meus coorientadores Dr. Rodrigo Pelicioni Savegnago pela disposição em ajudar-me, e Dr. Marcos Eli Buzanskas pela paciência e empenho em ensinar-me e fazer este trabalho possível.

A minha coorientadora Dra. Mônica Corrêa Ledur por incentivar-me a seguir minha formação na pós-graduação e ceder os dados utilizados para a realização desta dissertação.

Aos amigos da Embrapa Suínos e Aves Dr. Maurício Egídio Cantão, Dr. Rafael Keith Ono, Dra. Adriana Mércia Guaratini Ibelli, Dra. Jane de Oliveira Peixoto pela ajuda na realização deste trabalho.

Aos meus amigos e colegas de departamento Priscila, Tatiane, Jaqueline, Luara, Tássia, Alejandro, Guilherme, Letícia, e Ana Paula pelo apoio e ajuda recebida neste período.

À UNESP-FCAV Jaboticabal por proporcionar excelente ambiente para formação profissional, e à CAPES-EMBRAPA pela bolsa de estudos concedida durante o período do mestrado.

Muito Obrigado.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS</b> .....	<b>1</b>
1.1 INTRODUÇÃO .....	1
1.1.1 OBJETIVO GERAL.....	3
1.1.2 Objetivos específicos.....	3
1.2 REVISÃO DE LITERATURA .....	4
1.2.1 A evolução da galinha .....	4
1.2.2 O genoma da galinha .....	4
1.2.3 A galinha como animal de produção.....	5
1.2.4 Melhoramento genético de aves.....	6
1.2.5 Estudos genômicos em aves.....	9
1.2.6 Estudos genômicos populacionais em aves .....	11
REFERÊNCIAS.....	14
<b>CAPÍTULO 2 - ANÁLISES DE DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO, TAMANHO EFETIVO DA POPULAÇÃO, ENDOGAMIA E SEGMENTOS DE HOMOZIGOSE EM UMA LINHA PATERNA DE FRANGOS DE CORTE</b> .....	<b>19</b>
1.1 INTRODUÇÃO .....	20
1.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	23
1.2.1 Declaração de ética no uso de animais .....	23
1.2.2 População animal e genotipagem.....	23
1.2.3 Desequilíbrio de Ligação (DL) e tamanho efetivo da população ( $N_e$ ).....	24
1.2.4 Estimativas de endogamia baseadas em dados genômicos e de pedigree.....	25
1.2.5 Identificação de regiões de ROH conservadas e genes candidatos.....	26
1.3 RESULTADOS .....	27
1.3.1 Estatística descritiva .....	27
1.3.2 Desequilíbrio de Ligação (DL) e tamanho efetivo da população ( $N_e$ ).....	29
1.3.3 Estimativas de endogamia baseadas em dados de pedigree e genômicos .....	33
1.3.4 Segmentos de homozigose (ROH) .....	34



1.4	DISCUSSÃO .....	37
1.5	CONCLUSÃO .....	43
	REFERENCIAS.....	44
<b>CAPÍTULO 3 - ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO AMPLA DO GENOMA COM CARACTERÍSTICAS DE EFICIÊNCIA ALIMENTAR E CRESCIMENTO EM FRANGOS DE CORTE.....</b>		<b>49</b>
1.1	INTRODUÇÃO .....	50
1.2	MATERIAL E MÉTODOS.....	52
1.2.1	Animais e características estudadas .....	52
1.2.2	Genotipagem e controle de qualidade .....	53
1.2.3	Análises estatísticas .....	54
1.2.4	Análise funcional e construção de redes gênicas .....	56
1.3	RESULTADOS.....	57
1.3.1	Características fenotípicas .....	57
1.3.2	Análises de associação .....	58
1.4	DISCUSSÃO .....	77
1.4.1	Análises de GWAS para características de eficiência alimentar .....	77
1.4.2	Análises de GWAS para características de crescimento.....	81
1.5	CONCLUSÃO .....	86
	REFERÊNCIAS.....	87
<b>APÊNDICES .....</b>		<b>93</b>

## ESTUDO GENÔMICO POPULACIONAL E DE ASSOCIAÇÃO AMPLA COM CARACTERÍSTICAS DE EFICIÊNCIA ALIMENTAR E CRESCIMENTO EM FRANGOS DE CORTE

**RESUMO** – Galinhas são responsáveis por significativa parcela da produção de proteína para o consumo humano no mundo, movimentando a economia de diversos países. Com desenvolvimento de tecnologias de genotipagem de polimorfismos com painéis de alta densidade tornou-se possível a realização de estudos de associação ampla do genoma (GWAS) com características de importância econômica para a indústria avícola e também sua incorporação como ferramenta em estudos de conservação genética e de estrutura populacional em frangos de corte. No presente estudo objetivou-se avaliar a estrutura populacional de uma linhagem de frangos de corte por meio da análise conjunta de informações do desequilíbrio de ligação (DL), tamanho efetivo populacional ( $N_e$ ), coeficiente de endogamia e segmentos de homozigose (ROH) e realizar GWAS com características de eficiência alimentar e crescimento. Para isso foram utilizadas 1.433 aves provenientes da expansão de uma linha paterna de frangos de corte genotipadas com o painel 600K Affymetrix® Axiom® HD (Affymetrix®). No controle de qualidade, foram excluídos SNPs com “call rate” abaixo de 98%, desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $p$ -valor  $\leq 10^{-6}$ ) e cuja frequência do alelo raro foi inferior a 2%, utilizando-se apenas os cromossomos GGA1 ao GGA28 para o estudo da estrutura populacional. Para o estudo de GWAS foram utilizados os cromossomos autossômicos e grupos de ligação (programas SNP1101 e QxPak) e cromossomo sexual Z (programa QxPak). O controle de qualidade de amostras considerou a exclusão de indivíduos que apresentaram “call rate” de SNPs inferiores a 90%. O DL foi calculado com o programa Plink v.1.9 utilizando a correlação entre dois SNPs ( $r^2$ ). A partir dos dados de DL foi calculado o  $N_e$  para até 200 gerações passadas utilizando o programa SNP1101 v.1.0. ROH foram identificados utilizando o programa Plink v.1.9, onde foram considerados segmentos de no mínimo 100 SNPs com tamanho mínimo de 1.000 Kb, sendo permitida a presença de um SNP heterozigoto e a ausência de um SNP em uma janela de 100 SNPs. O limite de significância estatística para a associação foi inferido pelo teste de Bonferroni a 5%, utilizando o número de marcadores independentes. O DL médio entre SNPs adjacentes em todos os autossomos foi de 0,37 e variou de 0,38 a 0,43, 0,36 a 0,40 e 0,29 a 0,41 em macrocromossomos, cromossomos intermediários e microcromossomos, respectivamente. O  $N_e$ , a partir de dados de DL, sugere que a população ancestral de 200 gerações passadas era muito maior (548 animais) do que a recente população de 5 gerações passadas (157 animais). Nesta população, 1.279 dos indivíduos apresentaram segmentos ROH. O

número total de segmentos genômicos em homozigose observados neste estudo foi de 9.414, dos quais 5.462 estão presentes em mais de 1% da população. Apenas uma região, a do microcromossomo GGA15, com tamanho de 2,81 Mb (entre 2.214.888 e 5.022.515 pb), apresentou ROH que correspondeu a 52,41% da população (738 aves). Esta região abriga dois genes de miRNAs e 41 genes codificadores de proteínas, dos quais, 10 genes apresentam função relacionada com a formação e maturação de células germinativas. Na análise de GWAS, 48 regiões genômicas foram associadas sugestivamente ( $p < 5 \times 10^{-5}$ ) com as características de eficiência alimentar, e 33 com as características de crescimento. Apenas duas regiões genômicas foram significativamente associadas ( $p < 2 \times 10^{-6}$ ) à duas características de crescimento (peso aos 41 e 42 dias de idade). Alguns dos SNPs significativos estão localizados dentro ou próximos de genes que são conhecidos por influenciar as características estudadas em populações de frangos de corte, mas grande parte dos marcadores significativos estão associados a genes com funções pouco claras ou não descritas na expressão destas características. Como conclusão, foi evidenciada a importância da utilização de painéis de genotipagem de SNPs em alta densidade para fornecer conhecimentos sobre a estrutura genética de populações de frangos de corte e estudos de associação do genoma mais eficientes. Diversas foram as regiões genômicas encontradas, algumas ainda não descritas como associadas às características estudadas. Os resultados também fornecem valiosas informações sobre genes e SNPs candidatos envolvidos na determinação destas características e suas informações podem ser incorporadas em programas de seleção genômica em frangos de corte.

**Palavras-chave:** avicultura, endogamia, *Gallus gallus*, marcadores moleculares, melhoramento genético

## GENOMIC POPULATION AND WIDE ASSOCIATION STUDY FOR FEED EFFICIENCY AND GROWTH TRAITS IN BROILERS

**ABSTRACT** - Chickens are responsible for a significant portion of protein production for human consumption in the world, moving the economy of many countries. The development of high-density arrays made possible the genome-wide association study (GWAS) for economic important traits to the poultry industry as well as its incorporation as a tool for genetic conservation and population structure studies in broilers. The present study aimed to evaluate the population structure of a broiler line of through the joint analysis of linkage disequilibrium (LD), effective population size ( $N_e$ ), inbreeding coefficient and runs of homozygosity (ROH), and performing GWAS with growth and feed efficiency traits in a population from a male broilers line. A total of 1,433 birds were used from an expansion population of a paternal broiler line genotyped with 600K Affymetrix<sup>®</sup> Axiom<sup>®</sup> HD array (Affymetrix<sup>®</sup>). The genotype quality control considered the exclusion of single nucleotide polymorphisms (SNPs) with call rate below 98%, based on the deviations from Hardy-Weinberg equilibrium ( $p \leq 1 \times 10^{-6}$ ), and minor allele frequency was lower than 2%, using only *Gallus gallus* autosomes (GGA1 to GGA28) for the population structure study, and all autosomes, linkage groups and Z chromosome sex for GWAS. Quality control samples considered the exclusion of individuals who had SNPs call rate below 90%. The LD was calculated by Plink v.1.9 software using the correlation between two consecutive SNPs ( $r^2$ ). From the LD data was calculated  $N_e$  up to 200 generations ago using SNP1101 v.1.0 software. The ROH were identified using Plink v.1.9 software, which considered segments of at least 100 SNPs with a minimum length of 1,000 kb, and allowed the presence of a heterozygous SNP and the absence of one SNP in a window 100 SNPs. The GWAS analysis was performed using SNP1101 v.1.0 and QxPak 5.0 softwares. The statistical significance threshold for the association was inferred by the Bonferroni test at 5% using the number of independent markers. The average LD between adjacent SNPs in all autosomes was 0.37 and ranged from 0.38 to 0.43, 0.36 to 40, and 0.29 to 0.41 in macrochromosomes, intermediates chromosomes and microchromosomes, respectively.  $N_e$  from LD data showed that the ancestral population of 200 generations ago was much larger (548 animals) than the recent past generations population of 5 (157 animals). In this population, 1,279 individuals had ROH. The total number of genomic homozygous segments observed in this study was 9,414, of which 5,462 were present in more than 1% of the population. Only one region, in GGA15 microchromosome, with a length of 2.81 Mb (between 2,214,888 and 5,022,515 bp) showed ROH corresponding to 52.41% of the population (738 birds). This region includes two miRNAs genes, and 41 protein-coding genes. In this region, 10 genes have function related to the formation and maturation of germ cells. In GWAS analysis, 48 genomic regions were associated

suggestively (p-value  $<5 \times 10^{-5}$ ) with the feed efficiency traits, and 33 with growth traits. Only two genomic regions were significantly associated ( $p < 2 \times 10^{-6}$ ) to the two growth traits (body weight at 41 and 42 days of age). Some of the significant SNPs are located inside or near to genes that are known to influence the analyzed traits in broilers population, but most of the identified significant markers are associated with genes having unclear functions, or not described on the traits expression. In conclusion, the importance of using high-density genotyping arrays of SNPs could be highlighted in order to provide knowledge about the population structure and genome association studies. Several genomic regions not yet described were found as associated with the studied traits. These results also provide valuable information about candidate genes and SNPs that are involved in determining these traits and this information could be incorporated into marker assisted selection or genomic selection programs in broilers.

**Keywords:** animal breeding, *Gallus gallus*, inbreeding, molecular markers, poultry

## CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

### 1.1 INTRODUÇÃO

A galinha é um dos animais de produção mais criados no mundo, sendo utilizada para a produção de ovos e carne. No cenário avícola mundial, o Brasil apresentou forte crescimento desde a década de 90 e recentemente passou a ser o segundo maior produtor e um dos maiores exportadores de frangos de corte (NATIONAL CHICKEN COUNCIL, 2016). Tal conquista na produção avícola se deve às melhorias em técnicas de manejo, sanidade, nutrição e, principalmente, ao desenvolvimento de programas de melhoramento genético de aves que foram estabelecidos desde a segunda metade do século XX (FELÍCIO et al., 2013).

A intensa seleção destas aves resultou em notáveis ganhos relacionados às características produtivas como eficiência no crescimento corporal, conversão alimentar e rendimento de carcaça. Atualmente, um frango de corte leva menos da metade do tempo para atingir o peso de abate com a metade do consumo de alimentos que era necessário nos anos 50 (HAVENSTEIN, 2006). Características de eficiência alimentar sofreram forte seleção, uma vez que o melhor aproveitamento dos nutrientes acarreta em menores custos da produção (WILLEMS; MILLER; WOOD, 2013). Outras características de rendimento de carcaça, como o peso de abate, também foram objetivos de seleção devido à sua grande importância econômica.

Em geral, os modelos de avaliação genética tradicionais consideram que a expressão de determinado fenótipo é consequência do efeito de muitos genes de pequeno efeito (HILL, 2014), assim como da interação destes genes com o ambiente. Logo, a maior parte das características de interesse econômico são denominadas de “complexas” ou quantitativas, pois são determinadas por número desconhecido de genes. Com o desenvolvimento de ferramentas moleculares que poderiam beneficiar e otimizar o processo de seleção, diversos foram os esforços para mapear *loci* que controlam características quantitativas (“Quantitative Trait *Loc*” - QTL) em galinhas (BOSCHIERO et al., 2013; FELÍCIO et al., 2013). No início,

muitos estudos foram conduzidos em busca de associações entre marcadores próximos ou dentro de genes candidatos com as características estudadas; no entanto, com o desenvolvimento de técnicas de sequenciamento do genoma e posteriores painéis de genotipagem de alta densidade (KRANIS et al., 2013) rapidamente outras abordagens começaram a ser utilizadas para a busca de QTL em aves. O primeiro estudo de associação ampla do genoma (“Genome-Wide Association Studies” - GWAS) em galinhas foi publicado em 2007 por Abasht e Lamont, apenas dois anos após ser publicado o primeiro estudo de GWAS em humanos (KLEIN et al., 2005).

Os painéis de genotipagem são constituídos por milhares de polimorfismos de nucleotídeo único (“Single Nucleotide Polymorphism” - SNP) que são definidos como a alteração de um único nucleotídeo em uma determinada posição na sequência de DNA (VIGNAL et al., 2002). Devido à sua elevada frequência e ampla distribuição no genoma, a utilização de painéis de SNPs tornou-se essencial para estudos de GWAS, de genética da conservação e de estrutura populacional em aves (QANBARI et al., 2010). A utilização de informações do genoma para o estudo do desequilíbrio de ligação (DL) permitiu também sua aplicação no estudo da estrutura populacional por meio da estimação do tamanho efetivo da população ( $N_e$ ), dos níveis de endogamia, e do surgimento de variantes no genoma, como sequências de SNPs contendo segmentos de homozigose (“Runs of Homozygosity” – ROH) (KIRIN et al., 2010).

## 1.5 CONCLUSÃO

Neste trabalho, foram identificadas várias regiões sugestivas associadas com todas as características de eficiência alimentar e crescimento estudadas, evidenciando a natureza poligênica da expressão destes fenótipos em aves. Por meio de análise de GWAS foi possível identificar novas regiões ainda não descritas para estas características, e regiões já identificadas em outras estruturas de população para as características CA, CR, PNAS, P21, P41 e P42. Os SNPs ou regiões que foram associados com a CA, CR e P42 podem ser utilizados como informativos na seleção genômica na população estudada e ainda podem ser testados e validados em outras populações de frangos de corte.



## REFERÊNCIAS

ABASHT, B.; DEKKERS, J. C. M.; LAMONT, S. J. Review of quantitative trait loci identified in the chicken. **Poultry Science**, v. 85, n. 12, p. 2079–2096, 2006.

AMBO, M.; MOURA, A. S. A. M. T.; LEDUR, M. C.; PINTO, L. F. B.; BARON, E. E.; RUY, D. C.; COUTINHO, L. L. Quantitative trait loci for performance traits in a broiler x layer cross. **Animal Genetics**, v. 40, n. 2, p. 200–208, 2009.

AQUILA, S.; RAGO, V.; GUIDO, C.; CASABURI, I.; ZUPO, S.; CARPINO, A. Leptin and leptin receptor in pig spermatozoa: Evidence of their involvement in sperm capacitation and survival. **Reproduction**, v. 136, n. 1, p. 23–32, 2008.

BÉASLAS, O.; METSO, J.; NISSIL, E.; LAURILA, P. P.; KAIHARJU, E.; BATCHU, K. C.; OLKKONEN, V. M. Osbp18 Deficiency in Mouse Causes an Elevation of High-Density Lipoproteins and Gender-Specific Alterations of Lipid Metabolism. **PLoS One**, v. 8, n. 3, 2013.

BHARADWAJ, M. S.; ZHOU, Y.; MOLINA, A. J.; CRISWELL, T.; LU, B. Examination of bioenergetic function in the inner mitochondrial membrane peptidase 2-like (Immp2l) mutant mice. **Redox Biology**, v. 2, p. 1008–1015, 2014.

CAMARERO, G.; VILLAR, M. A.; CONTRERAS, J.; FERNÁNDEZ-MORENO, C.; PICHEL, J. G.; AVENDAÑO, C.; VARELA-NIETO, I. Cochlear abnormalities in insulin-like growth factor-1 mouse mutants. **Hearing Research**, v. 170, n. 1-2, p. 2–11, 2002.

CAMPOS, R. L. R.; NONES, K.; LEDUR, M. C.; MOURA, A. S. A. M. T.; PINTO, L. F. B.; AMBO, M. BOSCHIERO, C.; RUY, D. C.; BARON, E. E.; NINOV, K.; ALTENHOFEN, C. A. B.; SILVA, R. A. M. S.; ROSARIO, M. F.; BURT, D. W.; COUTINHO, L. L. Quantitative trait loci associated with fatness in a broiler-layer cross. **Animal Genetics**, v. 40, n. 5, p. 729–736, 2009.

CHANG, Y. C.; LIU, P. H.; TSAI, Y. C.; CHIU, Y. F.; SHIH, S. R.; HO, L. T.; LEE, W. J.; LU, C. H.; QUERTERMOUS, T.; CURB, J. D.; LEE, W. J.; LEE, P. C.; HE, Y. H.; YEH, J. I.; HWANG, J. J.; TSAI, S. H.; CHUANG, L. M. Genetic variation in the carbonyl reductase 3 gene confers risk of type 2 diabetes and insulin resistance: A potential regulator of adipogenesis. **Journal of Molecular Medicine**, v. 90, n. 7, p. 847–858, 2012.

CHEN, Z.; MONTCOUQUIOL, M.; CALDERON, R.; JENKINS, N. A.; COPELAND, N. G.; KELLEY, M. W.; NOBEN-TRAUTH, K. Jxc1/Sobp, encoding a nuclear zinc finger protein, is critical for cochlear growth, cell fate, and patterning of the organ of corti. **The Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 26, p. 6633–6641, 2008.

CONNOR, E. E.; BALDWIN, R. L.; LI, C. J.; LI, R. W.; CHUNG, H. Gene expression in bovine rumen epithelium during weaning identifies molecular regulators of rumen development and growth. **Functional and Integrative Genomics**, v. 13, n. 1, p.

133–142, 2013.

DE KONING, D. J.; HALEY, C. S.; WINDSOR, D.; HOCKING, P. M.; GRIFFIN, H.; MORRIS, A.; BURT, D. W. Segregation of QTL for production traits in commercial meat-type chickens. **Genetical Research**, v. 83, n. 3, p. 211–220, 2004.

DO, D. N.; OSTERSEN, T.; STRATHE, A. B.; MARK, T.; JENSEN, J.; KADARMIDEEN, H. N. Genome-wide association and systems genetic analyses of residual feed intake, daily feed consumption, backfat and weight gain in pigs. **BMC Genetics**, v. 15, n. 1, 2014.

DUGGAL, P.; GILLANDERS, E. M.; HOLMES, T. N.; BAILEY-WILSON, J. E. Establishing an adjusted p-value threshold to control the family-wide type 1 error in genome wide association studies. **BMC Genomics**, v. 9, n. 516, 2008.

EISENBERG, I.; ALEXANDER, M. S.; KUNKEL, L. M. miRNAs in normal and diseased skeletal muscle. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 13, n. 1, p. 2–11, 2009.

ELEROĞLU, H.; YILDIRIM, A.; ŞEKEROĞLU, A.; ÇOKSÖYLER, F. N.; DUMAN, M. Comparison of Growth Curves by Growth Models in Slow – Growing Chicken Genotypes Raised the Organic System. **International Journal of Agriculture & Biology**, v. 16, n. 3, p. 529–535, 2014.

FENG, Z.; WONG, W. W. L.; GAO, X. et al. Generalized genetic association study with samples of related individuals. **The Annals of Applied Statistics**, v. 5, n. 3, p. 2109–2130, 2011.

FUENTES, T.; ARA, I.; GUADALUPE-GRAU, A.; LARSEN, S.; STALLKNECHT, B.; OLMEDILLAS, H.; GUERRA, B. Leptin receptor 170 kDa (OB-R170) protein expression is reduced in obese human skeletal muscle: a potential mechanism of leptin resistance. **Experimental Physiology**, v. 95, n. 1, p. 160–171, 2010.

GAUR, T.; LENGNER, C. J.; HOVHANNISYAN, H.; BHAT, R. A.; BODINE, P. V. N.; KOMM, B. S.; LIAN, J. B. Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 39, p. 33132–33140, 2005.

GLAZOV, E. A.; COTTEE, P. A.; BARRIS, W. C.; MOORE, R. J.; DALRYMPLE, B. P.; TIZARD, M. L. A microRNA catalog of the developing chicken embryo identified by a deep sequencing approach. **Genome Research**, v. 18, n. 6, p. 957–964, 2008.

GOLIOMYTIS, M.; PANOPOULOU, E.; ROGDAKIS, E. Growth curves for body weight and major component parts, feed consumption, and mortality of male broiler chickens raised to maturity. **Poultry Science**, v. 82, n. 7, p. 1061–1068, 2003.

GREENHAM, J.; ADAMS, M.; DOGGETT, N.; MOLE, S. Elucidation of the exon-intron structure and size of the human protein kinase C beta gene (PRKCB). **Human Genetics**, v. 103, n. 4, p. 483–487, 1998.

GU, X.; FENG, C.; MA, L.; SONG, C.; WANG, S.; DA, Y.; LI, H.; CHEN, K.; YE, S.; GE, C.; HU, X.; LI, N. Genome-Wide Association Study of Body Weight in Chicken F2 Resource Population. **PLoS One**, v. 6, n. 7, 2011.

HAVENSTEIN, G. B. Performance changes in poultry and livestock following 50 years of genetic selection. **Lohmann Information**, v. 41, p. 30–37, 2006.

INFANTE, J.; PRIETO, C.; SIERRA, M.; SÁNCHEZ-JUAN, P.; GONZÁLEZ-ARAMBURU, I.; SÁNCHEZ-QUINTANA, C.; SAINZ, J. Identification of candidate genes for Parkinson's disease through blood transcriptome analysis in LRRK2-G2019S carriers, idiopathic cases, and controls. **Neurobiology of Aging**, v. 36, n. 2, p. 1105–1109, 2015.

JEÂERSON, J. A.; LEMMINK, H. H.; HUGHES, A. E.; HILL, C. M.; SMEETS, H. J. M.; DOHERTY, C. C.; MAXWELL, A. P. Nephrology Dialysis Transplantation Autosomal dominant Alport syndrome linked to the type IV collagen  $\alpha 3$  and  $\alpha 4$  genes (COL4A3 and COL4A4). **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 12, p. 1595–1599, 1997.

KOENIG, M.; HOFFMAN, E. P.; BERTELSON, C. J.; MONACO, A. P.; FEENER, C.; KUNKEL, L. M. Complete cloning of the duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. **Cell**, v. 50, n. 3, p. 509–517, 1987.

KRANIS, A.; GHEYAS, A. A.; BOSCHIERO, C.; TURNER, F.; YU, L.; SMITH, S.; BURT, D. W. Development of a high density 600K SNP genotyping array for chicken. **BMC Genomics**, v. 14, n. 59, 2013.

KUJA-PANULA, J.; KIILTOMÄKI, M.; YAMASHIRO, T.; ROUHIAINEN, A.; RAUVALA, H. AMIGO, a transmembrane protein implicated in axon tract development, defines a novel protein family with leucine-rich repeats. **The Journal of Cell Biology**, v. 160, n. 6, p. 963–973, 2003.

LI, Z.; ZHENG, M.; ABDALLA, B. A.; ZHANG, Z.; XU, Z.; et al. Genome-wide association study of aggressive behaviour in chicken. **Scientific Reports**, v. 6, n. 8, 2016.

LIN, R.; TAYLOR, B. V.; SIMPSON, S.; CHARLESWORTH, J.; PONSONBY, A.-L.; PITTAS, F.; VAN DER MEI, I. A. F. Novel modulating effects of PKC family genes on the relationship between serum vitamin D and relapse in multiple sclerosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 85, n. 4, p. 399–404, 2014.

MACKAY, T. F. C.; STONE, E. A.; AYROLES, J. F. The genetics of quantitative traits: challenges and prospects. **Nature Reviews. Genetics**, v. 10, n. 8, p. 565–577, 2009.

MAESTRINI, E.; PAGNAMENTA, A. T.; LAMB, J. A.; BACCHELLI, E.; SYKES, N. H.; SOUSA, I.; MONACO, A. P. High-density SNP association study and copy number variation analysis of the AUTS1 and AUTS5 loci implicate the IMMP2L-

DOCK4 gene region in autism susceptibility. **Molecular Psychiatry**, v. 15, n. 9, p. 954–968, 2010.

MEYER K. Multivariate analyses of carcass traits for Angus cattle fitting reduced rank and factor-analytic models. **Jornal of Animal Breeding Genetics**, v. 124, n. 2, p. 50–64, 2007.

NIE, C.; ZHANG, Z.; ZHENG, J.; SUN, H.; NING, Z.; XU, G.; YANG, N.; QU, L. Genome-wide association study revealed genomic regions related to white/red earlobe color trait in the Rhode Island Red chickens. **BMC Genomics**, v. 17, n. 1, 2016.

NINOV, K.; LEDUR, M. C.; ALVES, H. J.; ROSÁRIO, M. F.; NONES, K.; COUTINHO, L. L. Investigation of Leptin gene in broiler and layer chicken lines. **Science Agriculture**, v. 65, n. 2, 2008.

OHKUBO, T.; NISHIO, M.; TSURUDOME, M.; ITO, M.; ITO, Y. Existence of leptin receptor protein in chicken tissues: Isolation of a monoclonal antibody against chicken leptin receptor. **General and Comparative Endocrinology**, v. 151, n. 3, p. 269–273, 2007.

SINGH, S.; LOWE, D. G.; THORPE, D. S.; RODRIGUEZ, H.; KUANG, W. J.; DANGOTT, L. J.; CHINKERS, M.; GOEDDEL, D. V.; GARBERS, D. L. Membrane guanylate cyclase is a cell-surface receptor with homology to protein kinases. **Nature**, v. 336, p. 403–405, 1988.

OLSSON, P.; LIND, O.; KELBER, A. Bird colour vision: behavioural thresholds reveal receptor noise. **The Journal of Experimental Biology**, v. 218, p. 184–193, 2015.

PERCHE, O.; MENUET, A.; MARCOS, M.; LIU, L.; PÂRIS, A.; UTAMI, K. H.; KERVRAN, D.; CACHEUX, V.; LAUDIER, B.; BRIAULT, S. Combined deletion of two Condensin II system genes (NCAPG2 and MCPH1) in a case of severe microcephaly and mental deficiency. **European Journal of Medical Genetics**, v. 56, n. 11, p. 635–641, 2013.

PÉREZ-ENCISO, M.; MISZTAL, I. Qxpak.5: old mixed model solutions for new genomics problems. **BMC Bioinformatics**, v. 12, n. 1, 2011.

PODISI, B. K.; KNOTT, S. A.; BURT, D. W.; HOCKING, P. M. Comparative analysis of quantitative trait loci for body weight, growth rate and growth curve parameters from 3 to 72 weeks of age in female chickens of a broiler-layer cross. **BMC Genetics**, v. 14, n. 1, 2013.

POTTEKAT, A.; BECKER, S.; SPENCER, K. R.; YATES, J. R.; MANNING, G.; ITKIN-ANSARI, P.; BALCH, W. E. Insulin biosynthetic interaction network component, TMEM24, facilitates insulin reserve pool release. **Cell Reports**, v. 4, n. 5, p. 921–930, 2013.

PURCELL, S.; NEALE, B.; TODD-BROWN, K.; THOMAS, L.; FERREIRA, M. A. R.; BENDER, D.; SHAM, P. C. PLINK: a tool set for whole-genome association and

population-based linkage analyses. **American Journal of Human Genetics**, v. 81, n. 3, p. 559–575, 2007.

REYER, H.; HAWKEN, R.; MURANI, E.; PONSUKSILI, S.; WIMMERS, K. The genetics of feed conversion efficiency traits in a commercial broiler line. **Scientific Reports**, v. 5, 2015.

ROSENBERG, M. I.; GEORGES, S. A.; ASAWACHAICHARN, A.; ANALAU, E.; TAPSCOTT, S. J. MyoD inhibits Fstl1 and Utrn expression by inducing transcription of miR-206. **Journal of Cell Biology**, v. 175, n. 1, p. 77–85, 2006.

SAHANA, G.; KADLECOVÁ, V.; HORNSHØJ, H.; NIELSEN, B.; OLE, F.; CHRISTENSEN, O. F. efficiency trait A genome-wide association scan in pig identifies novel regions associated with feed efficiency trait 1. **Journal of Animal Science**, p. 1041–1050, 2013.

SHERMAN, E. L.; NKRUMAH, J. D.; MOORE, S. S. Whole genome single nucleotide polymorphism associations with feed intake and feed efficiency in beef cattle. **Journal of Animal Science**, v. 88, n. 1, p. 16–22, 2010.

SOFOWORA, G. G.; DISHY, V.; LANDAU, R.; XIE, H. G.; PRASAD, H. C.; BYRNE, D. W.; STEIN, C. M.  $\alpha$ 1A-Adrenergic receptor polymorphism and vascular response. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 75, n. 6, p. 539–545, 2004.

STANLEY, D.; GEIER, M. S.; DENMAN, S. E.; HARING, V. R.; CROWLEY, T. M.; HUGHES, R. J.; MOORE, R. J. Identification of chicken intestinal microbiota correlated with the efficiency of energy extraction from feed. **Veterinary Microbiology**, v. 164, n. 1-2, p. 85–92, 2013.

STEVENTON, B.; MAYOR, R.; STREIT, A. Mutual repression between Gbx2 and Otx2 in sensory placodes reveals a general mechanism for ectodermal patterning. **Developmental Biology**, v. 367, n. 1, p. 55–65, 2012.

TUISKULA-HAAVISTO, M.; DE KONING, D. J.; HONKATUKIA, M.; SCHULMAN, N. F.; MÄKI-TANILA, A.; VILKKI, J. Quantitative trait loci with parent-of-origin effects in chicken. **Genetical Research**, v. 84, n. 1, p. 57–66, 2004.

WESTERGAARD, U. B.; KIRKEGAARD, K.; SØRENSEN, E. S.; JACOBSEN, C.; NIELSEN, M. S.; PETERSEN, C. M.; MADSEN, P. SorCS3 does not require propeptide cleavage to bind nerve growth factor. **FEBS Letters**, v. 579, n. 5, p. 1172–1176, 2005.

WHITING, T. S.; PESTI, G. M. Effects of dwarfing gene (dw) on egg weight, chick weight, and chick weight:egg weight ratio in a commercial broiler strain. **Poultry Science**, v. 62, n. 1950, p. 2297-2302, 1983.

WILSON, H. R. Reviews Interrelationships of egg size , chick size , posthatching growth and hatchability. **World's Poultry Science Journal**, v. 47, p. 5–20, 1991.

XIE, L.; LUO, C.; ZHANG, C.; ZHANG R.; TANG, J.; NIE, Q.; MA, L.; HU, X.; LI, N.;

DA, Y.; ZHANG, X. Genome-Wide Association Study Identified a Narrow Chromosome 1 Region Associated with Chicken Growth Traits. **PLoS One**, v. 7, n.2, 2012.

XU, H. P.; ZENG, H.; ZHANG, D. X.; JIA, X. L.; LUO, C. L.; FANG, M. X.; ZHANG, X. Q. Polymorphisms associated with egg number at 300 days of age in chickens. **Genetics and Molecular Research**, v. 10, n. 4, p. 2279–2289, 2011.

XU, H.; ZENG, H.; LUO, C.; ZHANG, D.; WANG, Q.; SUN, L.; ZHANG, X. Genetic effects of polymorphisms in candidate genes and the QTL region on chicken age at first egg. **BMC Genetics**, v. 12, n. 1, 2011.

YANG, B.; TIAN, C.; ZHANG, Z. G.; HAN, F. C.; AZEM, R.; YU, H.; ZHENG, Q. Y. Sh3pxd2b mice are a model for craniofacial dysmorphology and otitis media. **PLoS ONE**, v. 6, n. 7, 2011.

YEOMAN, C. J.; CHIA, N.; JERALDO, P.; SIPOS, M.; GOLDENFELD, N. D.; WHITE, B. A. The microbiome of the chicken gastrointestinal tract. **Animal Health Research Reviews**, v. 13, n. 1, p. 89–99, 2012.

YUAN, J.; WANG, K.; YI, G.; MA, M.; DOU, T.; SUN, C.; QU, L. J.; SHEN, M.; QU, L.; YANG, N. Genome-wide association studies for feed intake and efficiency in two laying periods of chickens. **Genetics, Selection, Evolution**, v. 47, n. 1, p. 82, 2015.

ZHANG, G. X.; FAN, Q.C.; ZHANG, T.; WANG, J.Y.; WANG, W.H.; XUE, Q.; WANG, Y.J. Genome-wide association study of growth traits in the Jinghai Yellow chicken. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 4, p. 15331-15338, 2015.

ZHAO, L.; WANG, G.; SIEGEL, P.; HE, C.; WANG, H.; ZHAO, W.; MENG, H. Quantitative genetic background of the host influences gut microbiomes in chickens. **Scientific Reports**, v. 3, n. 1163, 2013.

ZHOU, H.; DEEB, N.; EVOCK-CLOVER, C. M.; ASHWELL, C. M.; LAMONT, S. J. Genome-Wide Linkage Analysis to Identify Chromosomal Regions Affecting Phenotypic Traits in the Chicken. I. Growth and Average Daily Gain. **Poultry Science**, v. 85, n. 10, p. 1700–1711, 2007.

ZHI-LIANG, H.; PARK, C. A.; REECY, J. M. Developmental progress and current status of the Animal QTLdb. **Nucleic Acids Research**, v. 44, n. 1, p. 827-833, 2016.

ZIELONKAA, M.; XIA, J.; FRIEDEL, R. H.; OFFERMANN, S.; WORZFELD, T. A systematic expression analysis implicates Plexin-B2 and its ligand Sema4C in the regulation of the vascular and endocrine system. **Experimental Cell Research**, v. 316, n. 15, p. 2477–2486, 2010.