

**FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**UTILIZAÇÕES DE INFORMAÇÕES GENÔMICAS
PARA O MELHORAMENTO GENÉTICO DE
CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO EM
BOVINOS DA RAÇA NELORE**

**Ana Paula Nascimento Terakado
Zootecnista**

2015

**FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**UTILIZAÇÕES DE INFORMAÇÕES GENÔMICAS
PARA O MELHORAMENTO GENÉTICO DE
CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO EM
BOVINOS DA RAÇA NELORE**

**Ana Paula Nascimento Terakado
Zootecnista**

**Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lucia Galvão de Albuquerque
Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Arione Augusti Boligon**

**Tese apresentada à Faculdade de Ciências
Agrárias e Veterinárias – Unesp, Campus de
Jaboticabal, como parte das exigências para
a obtenção do título de Doutor em Genética
e Melhoramento Animal**

2015

Nascimento Terakado, Ana Paula
N244u Utilizações de informações genômicas para o melhoramento
genético de características de crescimento em bovinos da raça Nelore
/ Ana Paula Nascimeto Terakado. – – Jaboticabal, 2015
xiii, 63 p. ; 29 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias, 2015
Orientadora: Lucia Galvão de Albuquerque
Coorientadora: Arione Augusti Boligon
Banca examinadora: Ricardo Vieira Ventura, Simone Cristina Méo
Niciura, Henrique Nunes de Oliveira, Roberto Carneiro
Bibliografia

1. Bovinos de corte. 2. Características de crescimento. 3. GWAS.
4. Seleção Genômica. 5. SNP. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 636.082:636.2

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



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE JABOTICABAL
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS DE JABOTICABAL

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO: UTILIZAÇÕES DE INFORMAÇÕES GENÔMICAS PARA O MELHORAMENTO GENÉTICO DE CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO EM BOVINOS DA RAÇA NELORE

AUTORA: ANA PAULA NASCIMENTO TERAKADO

ORIENTADORA: Profa. Dra. LUCIA GALVAO DE ALBUQUERQUE

CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. ARIONE AUGUSTI BOLIGON

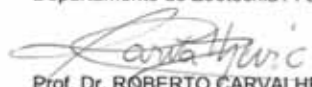
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de DOUTOR EM GENÉTICA E MELHORAMENTO ANIMAL, pela Comissão Examinadora:


Profa. Dra. ARIONE AUGUSTI BOLIGON
Universidade Federal de Pelotas / Pelota/RS


Prof. Dr. RICARDO VIEIRA VENTURA
Beef Improvement Opportunities (BIO) / Pirassununga/SP


Profa. Dra. SIMONE CRISTINA MÉO NICIURA
Embrapa Pecuária Sudeste / São Carlos/SP


Prof. Dr. HENRIQUE NUNES DE OLIVEIRA
Departamento de Zootecnia / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal


Prof. Dr. ROBERTO CARVALHEIRO
Departamento de Zootecnia / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal

Data da realização: 23 de fevereiro de 2015.

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

(Marthin Luther King)

Aos meus amados pais Adauto e Lucia.
Por serem a minha luz, minha força e meu porto seguro.
Todo meu amor e gratidão.

“Pai e mãe, ouro de mina...”
(Djavan)

DEDICO

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço sempre à Deus. Agradeço pelas inúmeras bênçãos que sempre me concedeu, por me dar forças diariamente e por iluminar meus caminhos.

Agradeço ao meu mentor espiritual que está sempre ao meu lado me protegendo e me guiando sempre no caminho do bem.

Agradeço à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias do Campus de Jaboticabal e mais especificamente ao Programa de Pós-graduação em Genética e Melhoramento Animal, pela oportunidade em compor o corpo discente desta instituição.

Agradeço ao suporte financeiro do CNPq que tornou possível a minha dedicação exclusiva às atividades de pós-graduação.

À GenSys por ter disponibilizado os dados presentes neste trabalho.

À minha orientadora Lucia Galvão de Albuquerque, pela oportunidade, ensinamentos e bom convívio durante todos esses anos.

Aos membros da banca de qualificação Dr. Raphael Bermal Costa e Dr. Humberto Tonhati pelas sugestões que melhoraram muito o trabalho.

Aos membros da banca de defesa Dr. Henrique Nunes de Oliveira, Dr. Roberto Carneiro, Dr. Ricardo Ventura e Dra. Simone Cristina Mello Niciura pela valiosa contribuição na defesa desta tese.

À minha co-orientadora Dra. Arione Augusti Boligon pela amizade e ajuda de sempre.

À CAPES por ter concedido a bolsa PDSE, onde foi possível fazer parte do Doutorado fora do país.

Ao Dr. Flavio Schenkel por ter me aceitado para fazer o “*sandwich*” em Guelph sob sua supervisão, por ter me recebido tão bem, e pela grande ajuda dada no trabalho.

Ao amigo Mario Piccoli pela amizade e valiosa ajuda nas análises dessa tese. Sem sua ajuda tudo teria sido muito mais difícil. Meus sinceros agradecimentos.

Às amigas Natalia (Tirinha) e Fabrícia por compartilharem comigo um sonho que foi morar fora do país e em lugar maravilhoso como o Canadá. Obrigada pelas conversas, conselhos, ajuda nas análises e pela amizade verdadeira. Vocês fizeram essa experiência ficar mais aconchegante e agradável.

À Gabriela e ao Glenn pela amizade e valiosa ajuda. Ter pessoas como vocês, que nos recebem com tanto carinho e nos ajudam quando estamos fora do nosso país é um presente. Muito obrigada.

Aos amigos Natalia (Tirinha), Raphael (Consolo), Fabrícia, Mari, Denise (Maionese), Iara, Arione, Daniel(Gordo), Diogo, Rodrigo, Rafael Espigolan, Inaê (Jú), Rafael Tonussi, Gregório, Marina, Gerardo, Rafael Medeiros, Marcos, Luciana Takada, Luciana Shiotsuki, Annaiza, Larissa, Daniele, Tiago Bresolin, Willian, Daniela Amaral e a todos os outros colegas e companheiros da “salinha” e da faculdade pela ótima convivência todos esses anos, pelos cafés e por fazerem parte de minha formação.

Ao meu irmão Júnior, minha cunhada Adriana e aos meus pais Adauto e Lucia por estarem presentes na defesa da tese. O apoio e presença de vocês foi muito importante.

À minha família amada (Pais Adauto e Lucia, ao meu irmão Júnior, meus tios Claudio, Katya, Eliza, Paulinho e Vera, meus primos Mariana e Daniel, minha querida avó Concília e minha segunda mãe Maria) por todo amor, carinho e apoio.

À minha família aqui de Jaboticabal, Thays (Black), Luciana (Lola), Giuliana (Laka), Natalia (Tirinha), Carol, Thiago (Strumi), Vini e Breno. Obrigada por tudo, pelas conversas, pelos finais de semana, pelos almoços, cafés, pelas gargalhadas, pela companhia e amizade verdadeira.

As minhas amigas de Guarulhos: Cristiane, Flávia, Juliana, Tati Romaneck e Ana Paula (Bocão) pela grande amizade mesmo à quilômetros de distância.

Agradeço as minhas amoras mais lindas e especiais, Luciana (Lola), Cynthia (Lontra), Maristela (Cerca), Thays (Black), Giuliana (Laka) e Alexandre (Frank). Sem palavras para descrever o que vocês significam

para mim, amor de irmãs! Obrigada por fazerem parte da minha vida e me proporcionar o sentimento mais puro e bonito que é essa irmandade que nós temos.

“BENDITO ENCONTRO NA VIDA, AMIGO”

Agradeço aos meus pequenos (Xaxá, Xapolim, Cajú e Açaí) simplesmente por estarem ao meu lado e por quererem estar perto me fazendo companhia sempre. E um agradecimento especial vai para uma gatinha (Blue) que no momento que mais precisei de uma companhia, ela simplesmente apareceu. Me fez um bem tão grande, difícil até de explicar.

Finalmente meus agradecimentos mais sinceros são para o meu parceiro Giovani. Obrigada por ser essa pessoa tão única e especial. Obrigada pelo apoio, por acreditar em mim, pela força que sempre me deu e principalmente por ser um exemplo de pessoa, homem e profissional a ser seguido. Qualquer coisa que eu disser vai ser pouco comparado à pessoa que você é. Muito obrigada amor meu.

"Não sei se o mundo é bom, mas ele ficou melhor quando você chegou e perguntou: Tem lugar pra mim?..."

(Nando Reis)

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Ana Paula Nascimento Terakado, nascida em Guarulhos- SP, no dia 27 de Setembro de 1984, filha de Adauto Terakado e Lucia Nascimento Terakado. Zootecnista formada pela Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Câmpus de Jaboticabal. Durante a graduação realizou iniciação científica sob orientação da Profa. Dra. Lucia Galvão de Albuquerque. Em Março de 2009, ingressou no curso de Mestrado, no Programa de Pós-graduação em Genética e Melhoramento Animal da mesma faculdade, como bolsista FAPESP, sob orientação da Profa. Dra. Lucia Galvão de Albuquerque, obtendo o título de Mestre em Fevereiro de 2011. Iniciou o curso de Doutorado em Genética e Melhoramento Animal na mesma instituição em Março de 2011 e realizou estágio de Doutorado “*Sandwich*”, sob supervisão do Prof. Dr. Flavio Schramm Schenkel, na University of Guelph - Canadá, no período de Agosto de 2013 à Maio de 2014, submetendo-se a defesa de tese em Fevereiro de 2015.

UTILIZAÇÕES DE INFORMAÇÕES GENÔMICAS PARA O MELHORAMENTO GENÉTICO DE CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO EM BOVINOS DA RAÇA NELORE

RESUMO: As características de crescimento são fundamentais ao melhoramento genético de bovinos de corte, pois estão diretamente relacionadas à economia do sistema. Recentes avanços tecnológicos possibilitaram a utilização de dados genômicos na avaliação de animais de produção. Objetivou-se com este estudo avaliar modelos para predição de valores genéticos a partir de dados genômicos, bem como a detecção de polimorfismos de DNA associados à características de crescimento de animais da raça Nelore. Para tanto, foram genotipadas 5.064 animais, utilizando-se SNPs de alta densidade Illumina Bovine HD assay (Illumina, SanDiego, CA, USA) e, após o controle de qualidade, foram utilizados 412.993 SNPs. No Capítulo 2, foram utilizados três modelos para estimação dos efeitos dos marcadores para as características de peso ao nascer (PN), ganhos em peso do nascimento à desmama (GND) e da desmama ao sobreano (GDS), altura ao sobreano (ALTS) e peso da vaca (PV): melhor estimador linear não viesado (GBLUP), BAYES π e *Improved Bayesian least absolut shrinkage and selection operator* (IBLASSO). Foram utilizados os valores genéticos desregredidos como pseudo-fenótipos. Os métodos Bayesianos foram os mais adequados para estimação dos efeitos dos SNPs e dos valores genômicos para as características estudadas. No Capítulo 3, aplicou-se o modelo ssGBLUP para estimar os efeitos de marcadores e associá-los às características PN, GND, GDS, ALTS e PV. Observaram-se associações com PN no BTA (“*Bos taurus chromosomes*”) 14, com GND nos BTA 5 e 29, com GDS no BTA 11 e com ALTS no BTA 8, sendo destacados os genes *TMEM68* (*transmembrane protein 8B*) associado ao PN e ALTS, *XKR4*(*XK, Kell blood group complex subunit-related family, member 4*) associado ao PN e *NPR2* (*natriuretic peptide receptor B*) associado a ALTS.

Palavras-chave: bovinos de corte, características de crescimento, GWAS, seleção genômica, SNP

GENOMIC SELECTION INFORMATION FOR GENETIC IMPROVEMENT OF GROWTH TRAITS IN NELORE CATTLE

ABSTRACT: Growth traits are fundamental to the genetic improvement of beef cattle, because they are directly related to the economy of the system. Recent technological advances have enabled the use of genomic data in the assessment of animals. The objective of this study was to evaluate models to predict breeding values from genomic data, and detection of DNA polymorphisms associated with growth traits in Nelore animals. Thus, it was genotyped 5,064 animals, using high-density SNPs Illumina Bovine HD assay (Illumina, San Diego, CA, USA), and after quality control 412,993 SNPs were used. In Chapter 2, three models were used to estimate the effects of markers for birth weight (BW), weight gains from birth to weaning (WGBW) and from weaning to yearling (WGWY), yearling height (YH) and cow weight (CW): better linear estimator not biased (GBLUP), BAYES π and Improved Bayesian least absolute shrinkage and selection operator (IBLASSO). Breeding values were desregressed and used as pseudo-phenotypes. Bayesian methods were the most suitable for estimating the effects of SNPs and genomic values for the studied traits. In Chapter 3, we applied the ssGBLUP model to estimate the effects of markers and associate them with BW, WGBW, WGWY, YH and CW. There were associations with BW in BTA ("Bos taurus chromosomes") 14, with WGBW in BTA 5 and 29, with WGWY in BTA 11 and YH in BTA 8, distinguishing the genes *TMEM68* (transmembrane protein 8B) associated with BW and YH, *XKR4* (XK, Kell blood group complex subunit-related family, member 4) associated with BW and *NPR2* (natriuretic peptide receptor B) associated with the YH.

Keywords: beef cattle, genomic selection, growth traits, GWAS, SNP

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – Considerações Gerais.....	14
Revisão de Literatura.....	14
<i>Associação Genômica Ampla (GWAS)</i>	15
<i>Seleção Genômica</i>	17
Objetivos	21
<i>Objetivo geral</i>	21
<i>Objetivos específicos</i>	21
Referências Bibliográficas	22
CAPÍTULO 2 – COMPARAÇÃO DE METODOLOGIAS DE PREDIÇÃO DE VALORES GENÔMICOS PARA CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO DE ANIMAIS DA RAÇA NELORE	30
RESUMO.....	30
ABSTRACT	31
1. Introdução	32
2. Material e Métodos.....	33
2.1 <i>Informações gerais</i>	33
2.2 <i>Valores genéticos, Painel de SNP e Genotipagem</i>	34
2.3 <i>Predição dos valores genômicos</i>	35
2.4 <i>Estimação dos valores genômicos</i>	37
2.5 <i>Validação e comparação dos modelos</i>	37
3. Resultados e Discussão.....	38
3.1 <i>Acurácia de predição de GEBV baseado no valor genético desregredido (DEBV)</i>	38
3.2 <i>Viés de predição</i>	43
4. Conclusões	45
5.Referências Bibliográficas.....	46
CAPÍTULO 3 – ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA PARA CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO EM ANIMAIS DA RAÇA NELORE	50
RESUMO.....	50
ABSTRACT	51
1. Introdução	52

2. Material e Métodos.....	54
2.1 Dados fenotípicos	54
2.2 Limpeza dos dados genômicos	55
2.3 Análises de associação genômica (GWAS).....	55
3. Resultados e Discussão.....	57
4. Conclusões	69
5. Referências Bibliográficas.....	69

CAPÍTULO 1 – Considerações Gerais

Revisão de Literatura

A pecuária é uma atividade que possui extrema importância sócio econômica no Brasil e no mundo. Como o país apresenta condições ótimas para a prática de atividades agropastoris, ou seja, extensão territorial, clima e mercado consumidor, pode-se notar um grande desenvolvimento da bovinocultura como atividade econômica, contribuindo atualmente com grande parte do produto interno bruto brasileiro. Tal situação é resultante da ampliação do mercado consumidor, proporcionada pelo aumento das exportações, ocasionando um crescimento considerável não somente no rebanho, que conta atualmente com 209 milhões de cabeças, como na produção de carcaças, o que confere ao Brasil o título de maior exportador mundial de carne (ABIEC, 2014).

A tendência atual do mercado é buscar animais com maior velocidade de crescimento, que permaneçam por menor tempo em pastagens ou confinamentos, encurtando o ciclo de produção, o que possibilita maior retorno econômico (BOLIGON et al., 2009). Portanto, a seleção para características de crescimento obtidas em idades jovens é de fundamental importância, pois sua adoção promoverá benefícios econômicos ao sistema de produção.

Os programas de melhoramento genético de bovinos de corte utilizam, principalmente, características de crescimento, tais como: pesos padronizados em diferentes idades, ganhos de peso e dias para atingir determinados pesos. A seleção de animais com maiores pesos em idades jovens é uma prática comum nestes programas. Além disso, as características de crescimento possuem a vantagem de serem de fácil medição e de apresentarem herdabilidade de moderada à alta magnitude, indicando que a seleção resultará em progresso genético (SILVA et al., 2000; TALHARI et al., 2003; MERCADANTE et al., 2004; BOLIGON et al., 2010).

De acordo com Albuquerque e El Faro (2002) e Siqueira et al. (2003), os pesos nas diferentes idades possuem correlação genética positiva. Assim, a seleção exclusivamente por peso, ao longo do tempo, conduz ao incremento de peso à idade adulta (BULLOCK et al., 1993; MERCADANTE et al., 2004). Nos últimos anos, a

seleção para maiores pesos ou ganhos de peso em idades jovens tem sido questionada, por ser um ponto extremamente relevante, já que a manutenção de fêmeas no rebanho é fator determinante da eficiência econômica dos sistemas de produção, e animais de maior porte são mais exigentes quanto aos requerimentos nutricionais, o que poderia reduzir as vantagens econômicas obtidas com o aumento de peso dos animais de abate (LANNA et al., 1998; VARGAS et al., 1999).

Segundo Jenkins & Ferrel (1994), a energia necessária para atingir e manter o peso adulto da vaca representa o maior custo no sistema de produção de carne. Para os autores, os animais de grande porte podem ser mais eficientes em ambientes com fartura de alimentos, mas em ambientes com restrições, principalmente nutricionais, devem ser preferidos os animais de porte médio.

Outra característica importante como medida complementar às características de peso é a altura da garupa. Segundo Rocha et al. (2003), o peso corporal deve ser avaliado em conjunto com outra medida linear de tamanho corporal, como a altura da garupa, para que se obtenham resultados confiáveis na determinação do tamanho à maturidade, uma vez que o peso pode apresentar flutuações periódicas. Assim, selecionar animais apenas em relação ao peso, em longo prazo pode levar à produção de animais mais altos que, em determinados ambientes, podem ser mais tardios e menos eficientes (PEREIRA et al., 2010).

Apesar das características de crescimento serem de fácil obtenção, possuem média a alta herdabilidade e estarem há bastante tempo sendo utilizadas como critérios de seleção (ALBUQUERQUE e MEYER 2001; NOBRE et al., 2003; DIAS et al., 2005), com a disponibilidade de dados genômicos pode-se incorporar essas informações nas predições dos valores genéticos para aumentar a acurácia de seleção dos animais para tais medidas.

Associação Genômica Ampla (GWAS)

Nos últimos anos, após o sequenciamento do genoma humano e de várias espécies de animais domésticos, uma grande quantidade de trabalhos sobre a aplicação de dados genômicos em diversas áreas tem sido publicada no mundo (KNEELAND et al., 2004; MALTECCA et al., 2009; MCCLURE et al., 2010). Os avanços biotecnológicos na área de automação do processo de genotipagem, o qual

passou a ser realizado em larga escala, permitiram a identificação de novas classes de marcadores, entre os quais se destacam os SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) (SILVA et al., 2013).

Os SNP constituem a classe mais abundante de sítios polimórficos em qualquer genoma. Esses polimorfismos são gerados durante a replicação do DNA por mutação espontânea ou induzida. Estima-se que existam aproximadamente 10 milhões destes polimorfismos tanto no genoma humano quanto no bovino (WEINER e HUDSON, 2002). Este tipo de marcador apresenta taxa de mutação relativamente baixa, além de maior facilidade e relativo baixo custo de análise (genotipagem). Os painéis de SNP para genotipagem existentes na atualidade representam diferenças significativas na densidade de marcadores para mapeamento de QTL, quando comparados às poucas dezenas de marcadores microssatélite que eram comumente genotipados por cromossomo nos estudos de ligação genética (SCHULMAN et al., 2011).

Os estudos de associação genômica ampla (GWAS) buscam combinar informações de genótipos, fenótipos e de pedigree dos indivíduos para identificar regiões do genoma que influenciam características de interesse. No cenário da produção animal, análises do tipo GWAS podem ser definidas pelo uso de painéis densos de SNPs para avaliar uma determinada população ou raça, onde as variações genéticas exercem função sobre qualquer característica fenotípica de importância econômica e têm o objetivo de revelar essas associações entre SNP e fenótipo (HIRSCHHORN e DALY, 2005; FRAZER et al., 2009). Esses estudos estão em evidência na espécie bovina, pois se tornaram uma abordagem importante para os estudos de mapeamento de QTL (*quantitative trait loci*) (COLE et al., 2011).

Embora apresentem muitas vantagens, o principal ponto fraco dos estudos de associação é a vulnerabilidade quanto à possibilidade de obtenção de conclusões errôneas (GODDARD et al., 2009). Segundo Litonjua e Celedo (2006) são três os possíveis problemas para que uma associação entre um polimorfismo e um fenótipo seja considerada significativa equivocadamente: i) a descoberta é um falso positivo; ii) a associação é devida a proximidade de uma variante funcional em um locus adjacente (LD); iii) o locus é funcional e diretamente afeta a expressão do fenótipo. Desta maneira, para que a evidência de uma associação seja verdadeira, a

correlação observada não pode ser um viés de inferência dos genótipos, do delineamento experimental ou da estratégia de amostragem (ANDERSON et al., 2010; BELLENGUEZ et al., 2012).

Seleção Genômica

Meuwissen et al. (2001) idealizaram a seleção genômica ampla (Genome Wide Selection, GWS), que se baseia no estudo do genoma completo dos diferentes organismos, utilizando um conjunto denso de marcadores SNPs, que cobre todo o genoma, de forma que a maioria das características de interesse quantitativo (QTLs) estejam em alto desequilíbrio de ligação (LD) com alguns marcadores. Desta forma, a soma de todos os efeitos dos SNPs (valor genômico direto) será um bom preditor do mérito genético dos candidatos à seleção (HAYES et al., 2007).

Para a implementação da seleção genômica, a equação de predição dos efeitos dos marcadores é derivada de uma população referência (USAI et al., 2009), com dados de fenótipos e genótipos conhecidos. Posteriormente, as estimativas dos efeitos dos marcadores são utilizadas para prever os valores genômicos de animais de outra população (por exemplo, candidatos à seleção) com informação genotípica, mas que podem ou não possuir dados fenotípicos, chamada de população de validação (MEUWISSEN et al., 2001).

A seleção genômica vem sendo amplamente implementada nos programas de melhoramento genético de gado de leite, devido a suas vantagens sobre os métodos de seleção tradicionais. Segundo Schaeffer (2006), os ganhos genéticos com a utilização da seleção genômica podem ser duas vezes maiores quando comparados ao esquema de teste de progênie tradicional e o valor dos custos logísticos podem ser reduzidos em até 92% em relação aos valores considerados atualmente. Os custos de genotipagem provavelmente diminuirão ao longo do tempo, o que tornará a implementação da seleção genômica mais acessível.

Schrooten et al. (2005) trabalhando com bovinos de leite relataram aumento no progresso genético entre 19 a 31% em comparação com o teste de progênie, quando os marcadores moleculares explicaram 50% da variância genética. Para Zhang et al. (2011) a seleção genômica é uma reformulação do sistema de

melhoramento animal e poderá ser viável e de baixo custo em um curto período de tempo.

Em bovinos de corte a situação ainda é desafiadora em relação à viabilidade de implementação da seleção genômica. Segundo Brito (2011), os principais motivos são a estrutura genética dos rebanhos que envolvem um número maior de raças em relação ao gado leiteiro, resultando em diferenças significativas para parâmetros, como a extensão do desequilíbrio de ligação (LD) e o tamanho efetivo da população. O autor ressalta que o número e as posições dos loci de características quantitativas (QTL) muitas vezes não são conhecidos, portanto, faz-se necessário cobrir todo o genoma para buscar capturar o efeito de todos os genes responsáveis pela característica de interesse (assumindo que os marcadores estejam próximos a QTLs e com alto LD) havendo uma associação entre QTL e marcador que persista através das gerações. A densidade de SNPs necessária depende da extensão do LD que, por sua vez, depende do tamanho efetivo da população.

Na literatura, muitos métodos vêm sendo propostos para estimar os efeitos dos SNPs, (métodos Bayesianos e métodos frequentistas). Dentre os Bayesianos podemos citar: Bayes A e Bayes B (MEUWISSEN et al., 2001); BayesC π (HABIER et al., 2011); *Improved Bayesian Lasso* (IBLASSO) (LEGARRA et al., 2011) e, entre os métodos frequentistas, podemos citar: “ridge regression” (WHITTAKER et al., 2000); GBLUP (MEUWISSEN et al., 2001).

Meuwissen et al. (2001) propuseram duas metodologias Bayesianas: BayesA e BayesB. No método BayesA, os efeitos dos SNPs são assumidos como amostras de uma distribuição normal com média zero e variância de cada marcador dada por uma distribuição qui-quadrado inversa e escalonada com v_g graus de liberdade e S_g^2 é o parâmetro da escala de distribuição. Tem-se que a distribuição marginal *a priori* dos efeitos genéticos dos marcadores, $\beta_i | v_g^2, S_g^2$ tem distribuição *t* de *Student* univariada. O método BayesB apresenta as mesmas suposições que o BayesA para uma fração π dos SNPs e assume que $(1 - \pi)$ dos SNPs apresenta efeitos nulos. Para os efeitos dos QTLs, o método BayesB utiliza uma distribuição *a priori* com alta densidade em $\sigma_\beta^2=0$ e distribuição qui-quadrado invertida para $\sigma_g^2>0$. Assim,

considera-se que em muitos locos não existe variação genética, ou seja, que os SNPs não estão segregando.

Legarra et al. (2011) propuseram o método *Improved Bayesian Lasso* (IBLASSO) equivalente ao método LASSO original, proposto por Tibshirani (1996). No LASSO original, uma moda conjunta é estimada e espera-se que a maioria dos marcadores tenham efeitos exatamente igual a zero (USAI et al., 2009). No método IBLASSO utiliza dois termos de variância, um para modelar os resíduos e outro para modelar os efeitos genéticos dos marcadores. É um modelo hierárquico, em que as variâncias individuais de cada SNP são modeladas seguindo uma distribuição exponencial dupla. Essa metodologia combina seleção de variáveis e “*shrinkage*” dos coeficientes de regressão.

Outro método Bayesiano (BayesC π) foi proposto por Habier et al. (2011), onde os efeitos dos SNPs têm uma variância comum, seguindo uma distribuição qui-quadrado invertida escalonada *a priori*, com ν_β graus de liberdade e um parâmetro de escala S_g^2 . Sendo assim, o efeito de um SNP utilizado com probabilidade $(1 - \pi)$ é uma mistura de distribuições t de Student $t(0, \nu_g, S_g^2)$. Assume-se que o parâmetro π tem uma distribuição uniforme $(0,1)$ *a priori*.

Em muitos estudos tem-se utilizado a metodologia BLUP, que também é referenciada como BLUP genômico (GBLUP), como descrito por Meuwissen et al. (2001). Essa metodologia geralmente é utilizada como referência para se comparar os ganhos em acurácia em relação aos modelos Bayesianos. Hayes et al. (2009), em estudo de simulação, mostraram que a metodologia GBLUP apresenta acurácia similar à de outros métodos mais complexos, sendo vantajosa porque a única informação *a priori* necessária é a estimativa da variância genética da característica em questão. Além disso, os autores relataram que a inclusão do efeito poligênico no modelo é importante para capturar e selecionar SNPs de baixa frequência não capturados pelos marcadores.

Haley e Visscher (1998) também sugeriram considerar a informação dos marcadores moleculares em conjunto com a informação dos poligenes, considerando a fração da variância genética que não é levada em conta pelos marcadores afim de incrementar a acurácia de predição dos valores genéticos. Em situações nas quais os SNP não cobrem completamente o genoma, isto é, os SNP

disponíveis não são capazes de explicar todos os QTL, subestimando parte da variância, pode existir uma perda na acurácia de seleção (CALUS e VEERKAMP, 2007).

Colombani et al. (2013) trabalhando com bovinos leiteiros, obtiveram acurácias de predição semelhantes utilizando o método GBLUP e utilizando métodos Bayesianos. Os autores relatam que os métodos Bayesianos têm bom desempenho, independentemente da característica ou da população, mas em alguns casos, a metodologia GBLUP é tão precisa quanto os métodos Bayesianos. Resultados semelhantes foram encontrados por Ostensen et al. (2011), utilizando os métodos GBLUP e LASSO Bayesiano para as características de ganho de peso diário e taxa de conversão alimentar.

Trabalhando com bovinos da raça Nelore e várias características de interesse econômico, incluindo algumas características de crescimento, Neves et al. (2014) mostraram acurácias de predição que variaram de 0,24 a 0,53 para o método GBLUP e 0,30 a 0,50 para os métodos BayesC e BLASSO. Os autores reportaram que os maiores valores de acurácia de predição obtidos com os métodos BayesC e BLASSO, para algumas características, podem sugerir que há a segregação de genes de maior efeito para as mesmas. Além disso, os autores concordam com a hipótese de Erbe et al. (2012), que também utilizaram um painel de alta densidade e sugerem que os métodos Bayesianos devem ser utilizados para tirar o máximo de vantagem com aumento da densidade do painel.

Resende et al. (2008) relataram como principal diferença dessas abordagens a suposição sobre o modelo genético associado ao caráter quantitativo. Por isso, as metodologias podem apresentar resultados distintos quando se trata de características e raças diferentes. Segundo Resende et al. (2012), para se obter um método adequado para a seleção genômica, este deve considerar três condições: i) acomodar a arquitetura genética da característica em termos de genes de pequenos e grandes efeitos e suas distribuições; ii) realizar a regularização do processo de estimação em presença de multicolinearidade e grande número de marcadores; iii) realizar a seleção de covariáveis (marcadores) que afetam a característica em análise.

O conhecimento dos genes que influenciam as características de crescimento em bovinos da raça Nelore, bem como a contribuição de cada gene, torna-se importante para o desenvolvimento de metodologias visando a aplicação dos resultados nas condições de produção de carne do Brasil, tanto devido às diferenças genéticas, como ambientais (clima e manejo) de nossos rebanhos. Segundo Johnston et al. (2012), com o uso da informação genômica também haverá a oportunidade de elevar o progresso genético em bovinos de corte, principalmente pela predição dos valores genéticos (EBVs) com acurácia mais alta para touros jovens. Isto ocorre devido à limitada acurácia na seleção de animais jovens para várias características de importância econômica (VAN EENENNAAM e DRAKE, 2012).

Objetivos

Objetivo geral

Avaliação de modelos para predição de valores genéticos a partir de valores genômicos visando a seleção genômica para características de crescimento da raça Nelore, bem como a detecção de polimorfismos de DNA associados a estas características.

Objetivos específicos

- Comparar diferentes metodologias: melhor estimador linear não viesado (GBLUP), BayesC π e *Improved Bayesian least absolut shrinkage and selection operator* (IBLASSO) para predição dos valores genômicos e utilizando valores genéticos desregredidos (DEBV) como pseudo-fenótipos, para avaliar a possibilidade de implementação da seleção genômica para características de crescimento em animais da raça Nelore;
- Estudar a associação de polimorfismos (SNP) no genoma bovino com as características de peso ao nascer, ganhos de peso do nascimento à desmama e da desmama ao sobreano, altura ao sobreano e peso da vaca.

Referências Bibliográficas

ALBUQUERQUE L.G.; EL FARO, L. Consequências da correlação genética entre características. In: CONGRESSO BRASILEIRO DAS RAÇAS ZEBUÍNAS – OS MITOS E A REALIDADE DA CARNE BOVINA, 5., Uberaba, 2002. **Anais...** p.269-270.

ALBUQUERQUE, L. G.; MEYER, K. Estimates of direct and maternal genetics effects for weights from birth to 630 days of age in Nelore cattle. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 118, p.83-92, 2001.

ANDERSON, C. A.; PETTERSSON, F. H.; CLARKE, G. M.; CARDON, L. R.; MORRIS, A. and ZONDERVAN, K. T. Data quality control in genetic case-control association studies. **Nature Protocols**, v. 5, p.1564-1573, 2010.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA EXPORTADORA DE CARNE BOVINA (ABIEC). Disponível em: <<http://www.abiec.com.br/estatisticas.htm>> Acesso em 10 de janeiro de 2015.

BELLENGUEZ, C.; STRANGE, A.; FREEMAN, C. A robust clustering algorithm for identifying problematic samples in genome-wide association studies. **Bioinformatics Applications Note**, v. 28, p.134-135, 2012.

BOLIGON, A. A.; ALBUQUERQUE, L. G.; MERCADANTE, M. E. Z.; LÔBO, R. B. Estudo das relações entre a idade ao primeiro parto, ganhos em peso e pesos da desmama à maturidade em bovinos da raça Nelore. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, p. 746-751, 2010.

BOLIGON, A. A.; ALBUQUERQUE, L. G.; MERCADANTE, M. U. Z.; LÔBO, R. B. Herdabilidades e correlações entre pesos do nascimento à idade adulta em rebanhos da raça Nelore. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 38, p.2320-2326, 2009.

BRITO, F. V. **Diversidade genética e acurácia da informação genômica em bovinos de corte**. Tese (Doutorado) – Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

BULLOCK, K. D.; BERTRAND, J. K.; BENYSHEK, L. L. Genetic and environmental parameters for mature weight and other growth measures in Polled Hereford cattle. **Journal of Animal Science**, v. 71, p.1737-1741, 1993.

CALUS, M. P. L.; VEERKAMP, R. F. Accuracy of breeding value when using and ignoring the polygenic effect in genomic breeding value estimation with a marker density of one SNP per cM. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 124, 362-368, 2007.

COLE, J. B.; WIGGANS, G. R.; MA, L.; SONSTEGARD, T. S.; LAWLOR, T. J.; CROOKER, B. A.; VAN TASSELL, C. P.; YANG, J.; WANG, S.; MATUKUMALLI, L. K. and DA, Y. Genome-wide association analysis of thirty one production, health, reproduction and body conformation traits in contemporary U.S. Holstein cows. **BMC Genomics**, v.12, p. 408, 2011.

COLOMBANI, C.; LEGARRA, A.; FRITZ, S.; GUILLAUME, F.; CROISEAU P.; DUCROCQ, V.; ROBERT-GRANIÉ, C. Application of Bayesian least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) and BayesC π methods for genomic selection in French Holstein and Montbéliarde breeds. **Journal of Dairy Science**, v. 96, p. 575–591, 2013.

DIAS, L. T.; ALBUQUERQUE, L. G.; TONHATI, H.; TEIXEIRA, R. A. Estimação de parâmetros genéticos para peso do nascimento aos 550 dias de idade para animais da raça Tabapuã utilizando modelos de regressão aleatória. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.35, p.1915-1925, 2006.

ERBE, M.; HAYES, B. J.; MATUKUMALLI, L. K.; GOSWANI, S.; BOWMAN, P. J.; REICH, C. M.; MASON, B. A.; GODDARD, M. E. Improving accuracy of genomic predictions within and between dairy cattle breeds with imputed high-density single nucleotide polymorphism panels. **Journal of Dairy Science**, v. 95, p. 4114-4129, 2012.

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

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

HABIER, D.; FERNANDO, R. L.; KIZILKAYA, K.; GARRICK, D. J. Extension of the Bayesian alphabet for genomic selection. **BMC Bioinformatics**. v. 12, p. 186, 2011.

HALEY, C. S.; VISSCHER, P. M. Strategies to Utilize marker quantitative trait loci associations. **Journal of Dairy Science**, v. 81, p. 85-97, 1998.

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

HAYES, B. J.; CHAMBERLAIN, A. J.; McPARTLAN, H.; MACLEOD, I.; SETHURAMAN, L.; GODDARD, M. E. Accuracy of marker assisted selection with single markers and marker haplotypes in cattle. **Genetical Research**, v. 89, p. 215-220, 2007.

HIRSCHHORN, J. N.; DALY, M. J. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. **Nature Reviews Genetics**, v.6, p.95-108, 2005.

JENKINS, T. G.; FERRELL, C. L. Productivity through weaning of nine breeds of cattle under varying feed availabilities: I. Initial evaluation. **Journal of Animal Science**, v. 72, p.2787-2797, 1994.

JOHNSTON, D. J.; TIER, B.; GRASER, H. U. Beef cattle breeding in Australia with genomics: opportunities and needs. **Animal Production Science**, v.52, p.100-106, 2012.

KNEELAND, J.; LI C.; BASARAB, J.; SNELLING, W. M.; BENKEL B.; MURDOCH, B.; HANSEN, C.; MOORE, S. S. Identification and fine mapping of quantitative trait loci for growth traits on bovine chromosomes 2, 6, 14, 19, 21, and 23 within one commercial line of *Bos taurus*. **Journal of Animal Science**, v. 82, p. 3405-3414, 2004.

LANNA, D. P.; PARKER, I. U. Eficiência biológica e econômica de bovino de corte In: WORKSHOP: QUALIDADE DA CARNE E MELHORAMENTO GENÉTICO DE BOVINOS DE CORTE, 1., São Carlos. **Anais...** São Carlos: EMBRAPA-CPPSE/São Carlos, 1998. 172p.

LEGARRA, A.; ROBERT-GRANIÉ, C.; MANFREDI, E.; ELSSEN, J. M. Performance of genomic selection in mice. **Genetics**, v.180, p.611-618, 2008.

LITONJUA, A.A.; CELEDO, J.C. Gene Association Studies. **Encyclopedia of Respiratory Medicine**. Oxford: Academic Press, London, 2006, 240-247p.

MALTECCA, C.; WEIGEL, K. A.; KHATIB, H.; COWAN, M.; BAGNATO, A. Whole-genome scan for quantitative trait loci associated with birth weight, gestation length and passive immune transfer in a Holstein x Jersey crossbred population. **Animal Genetics**, v. 40, p. 27-34, 2009.

MCCLURE, M. C.; MORSCI, N. S.; SCHNABEL, R. D.; KIM, J. W.; YAO, P.; ROLF, M. M.; MCKAY, S. D.; GREGG, S.J.; CHAPPLE, R. H.; NORTHCUTT, S. L.; TAYLOR, J. F. A genome scan for quantitative trait, loci influencing carcass, post-natal growth and reproductive traits in commercial Angus cattle. **Animal Genetics**, v. 41, p. 597-607, 2010.

MERCADANTE, M.E. Z.; RAZOOK, A. G.; TROVO, J. B. F.; CYRILLO, J. N. S. G. e FIGUEIREDO, L. A. Parâmetros genéticos do peso no início da estação de monta, considerando indicativo do peso adulto de matrizes Nelore. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 33, p.1135-1144, 2004.

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

NEVES, H. R.; CARVALHEIRO, R.; O'BRIEN, A. M. P.; UTSUNOMIYA, Y. T.; CARMO, A. S.; SCHENKEL, F. S.; SÖLKNER, J.; MCEWAN, J. C.; VAN TASSELL, C. P.; COLE, J. B.; SILVA, M. V. G. B.; QUEIROZ, S. A.; SONSTEGARD, T. S.; GARCIA, J. F. Accuracy of genomic predictions in *Bos indicus* (Nelore) cattle. **Genetics Selection Evolution**, v. 46, p. 17, 2014.

NOBRE, P. R. C.; MISZTAL, I., TSURUTA, S., BERTRAND, J. K., SILVA, L. O. C. e LOPES, P. S. Analyses of growth curves of Nelore cattle by multiple-trait and random regression model. **Journal of Animal Science**, v. 81, p.918-926, 2003.

OSTERSEN, T.; CHRISTENSEN O. F.; HENRYON M.; NIELSEN, B.; SU, G.; MADSEN, P. Deregressed EBV as the response variable yield more reliable genomic predictions than traditional EBV in pure bred pigs. **Genetic Selection Evolution**, v. 9, p. 43-38, 2011.

PEREIRA M. C.; YOKOO M. J.; BIGNARDI A. B, SEZANA J. C.; ALBUQUERQUE L. G. Altura da garupa e sua associação com características reprodutivas e de crescimento na raça Nelore. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 45, p. 613-620, 2010.

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

RESENDE, M. D. V.; SILVA, F. F.; VIANA, J. M. S.; PETERNELLI, L. A.; RESENDE JUNIOR, M. F. R.; DEL VALLE, P. M. **Métodos estatísticos na seleção genômica ampla**. Colombo: Embrapa Florestas, 2011. 105p.

RESENDE, M. F. R. JR.; MUÑOZ, P.; RESENDE, M. D. V.; GARRICK, D.J.; FERNANDO, R. L., DAVIS, J. M.; JOKELA, E. J.; MARTIN, T. A.; PETER, G. F. e KIRST, M. Accuracy of genomic selection methods in a standard data set of Loblolly Pine (*Pinustaeda L.*). **Genetics**, v. 190, p. 1503–1510, 2012.

ROCHA, E. D.; ANDRADE, V. J.; EUCLIDES FILHO, K.; NOGUEIRA E.; FIGUEIREDO, G. R. Tamanho de vacas Nelore adultas e seus efeitos no sistema de produção de gado de corte. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 55, p. 273-283, 2003.

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

SCHROOTEN C.; BOVENHUIS H.; VAN ARENDONK J. A.; BIJMA, P. Genetic progress in multistage dairy cattle breeding schemes using genetic markers. **Journal of Dairy Science**, n. 88, p.1569-1581, 2005.

SCHULMAN, N. F.; SAHANA, G.; ISO-TOURU, T.; MCKAY, S. D.; SCHNABEL, R. D.; LUND, M. S.; TAYLOR, J. F.; VIRTÄ, J.; VILKKI, J. H. Mapping of fertility traits in Finnish Ayrshire by genome-wide association analysis. **Animal Genetics**, v. 42, p. 263-269, 2011.

SILVA, A. M.; ALENCAR, M. M.; FREITAS, A. R.; BARBOSA, R. T.; BARBOSA, P. F.; OLIVEIRA, M. C. S.; CORREA, L. A.; NOVAES, A. P.; TULLIO, R. R. Herdabilidades e correlações genéticas para peso e perímetro escrotal de machos e características reprodutivas e de crescimento de fêmeas, na raça Canchim. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 29, p. 2223-2230, 2000.

SILVA, F. F.; ROCHA, G.S.; RESENDE, M. D. V.; GUIMARÃES, S. E. F.; PETERNELLI L. A.; DUARTE, D. A. S.; AZEVEDO, C. Seleção genômica ampla para curvas de crescimento. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 65, p.1519-1526, 2013.

SIQUEIRA, R. L. P. G.; OLIVEIRA, J. A.; LÔBO, R. B.; BEZERRA, L. A. F.; TONHATI, H. Análise da variabilidade genética aditiva de características de crescimento na raça Nelore. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 32, p. 99-105, 2003.

TALHARI, F. M.; ALENCAR, M. M.; MASCIOLI, A. S.; SILVA, A. M.; BARBOSA, P. F. Correlações genéticas entre características produtivas de fêmeas em um rebanho da raça Canchim. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 32, p. 880-886, 2003.

TIBSHIRANI, R. Regression shrinkage and selection via the Lasso. **Journal of the Royal Statistical Society**, v. 58, p. 267-288, 1996.

USAI, M. G.; GODDARD, M. E.; HAYES, B. LASSO with cross-validation for genomic selection. **Genetic Research**, v.91, p.427-436, 2009.

Van EENENNAAM, A. L.; DRAKE, D. J. Where in the beef-cattle supply chain might DNA tests generate value? **Animal Production Science**, v. 52, p. 185-196, 2012.

VARGAS, C. A.; OLSON T. A.; CHASE Jr. A. C.; HAMMOND, A. C.; ELZO, M. A. Influence of framesize and body condition score on performance of Brahman cattle. **Journal of Animal Science**, v. 77, p. 3140-3149, 1999.

WEINER, M. P.; HUDSON, T. J. Introduction to SNP: discovery of markers for disease. **Biotechniques**, v. 10, s. 4-7, p.12-13, 2002.

WHITTAKER, J. C.; THOMPSON, R.; VISSCHER, P. M. Marker-assisted selection using ridge regression. **Genetics Research**, v. 75, p. 249-252, 2000.

ZHANG, Z.; ZHANG, Q.; DING, X. Advances in genomic selection in domestic animals. **Chinese Science Bull**, v. 56, p. 2655-2663, 2011.

CAPÍTULO 2 – COMPARAÇÃO DE METODOLOGIAS DE PREDIÇÃO DE VALORES GENÔMICOS PARA CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO DE ANIMAIS DA RAÇA NELORE

RESUMO: O objetivo deste trabalho foi verificar a acurácia de predições genômicas para características de crescimento em bovinos de corte da raça Nelore. Foram utilizados dados de 5.064 animais da raça Nelore provenientes de fazendas que integram o programa de melhoramento genético da Conexão DeltaGen e PAINT. A genotipagem foi realizada utilizando-se o painel BovineHD BeadChip de alta densidade (777.962 SNPs), segundo o protocolo da Illumina - Infinium® II AssayMulti-Sample. Após o controle de qualidade dos dados genômicos, 412.993 SNPs foram utilizados para as análises de seleção genômica. Os valores genéticos (EBVs) e as acurácias foram cedidos pela GenSys e desregredidos (DEBV) segundo a metodologia descrita por Garrick et al., (2009). Foram utilizados três modelos para estimação dos efeitos dos marcadores: melhor estimador linear não viesado (GBLUP), BayesC π e *Improved Bayesian least absolut shrinkage and selection operator* (IBLASSO). As acurácias de predição das diferentes metodologias aplicadas nesse estudo foram estimadas pela correlação média entre os DEBVs e valores genômicos (GEBVs) nas populações de validação. Os coeficientes de regressão dos DEBVs sobre os GEBVs na população de validação foram calculados e considerados como indicadores de viés de predição do GEBV. A metodologia BayesC π foi a mais adequada para estimação dos efeitos dos SNPs e dos valores genômicos para as características de peso ao nascer (PN), ganho de peso da desmama ao sobreano (GDS) e altura ao sobreano (ALTS). Não houve diferença entre os métodos estudados para peso da vaca (PV). Para o ganho de peso do nascimento à desmama (GND) o método IBLASSO foi sutilmente inferior em relação aos demais métodos estudados. Entretanto, nota-se uma ligeira superioridade dos métodos Bayesianos comparados à metodologia GBLUP.

Palavras-chave: acurácia de predição, altura, bovinos de corte, ganho em peso, peso, seleção genômica

ABSTRACT: The aim of this study was to verify the accuracy of genomic predictions for growth traits in Nellore beef cattle. Data from 5,064 Nellore animals belonging to farms that are part of the breeding program of DeltaGen and PAINT. Genotyping was performed using the BeadChip panel BovineHD high density (777,962 SNPs), according to the protocol Illumina - Infinium® Assay II Multi-Sample. After quality control of genomic data, 412,993 SNPs were used for the genomic selection analyzes. Breeding values (BVs) were de-regressed (DBV) using the methodology described by Garrick et al. (2009). For estimating the markers effects three models were used: Best linear unbiased estimator (GBLUP), BayesC π and Improved Bayesian least absolute shrinkage and selection operator (IBLASSO). The prediction abilities of the different methodologies applied in this study were estimated by the correlation between GEBV and DBVs in validation population. The regression coefficients of DBV over GEBVs in validation population were calculated and considered as indicators for predicting GEBV bias. The BayesC π methodology was the most appropriate for estimating the effects of SNPs and the genomic values for birth weight (BW), weight gain from weaning to yearling (WWY) and yearling height (YH). There were no differences between the methods studied for cow weight (CW). For weight gain from birth to weaning (WBW), the IBLASSO was subtly lower to the other methods. However, there was a slight superiority of Bayesian methods compared to the GBLUP methodology.

Keywords: accuracy of prediction, beef cattle, genomic selection, height, weight, weight gain

1. Introdução

O principal objetivo em um sistema de produção é a obtenção de resultados eficientes em termos produtivos e, sobretudo, em termos econômicos. Nesse sentido, em bovinos de corte, resultados de avaliações genéticas de características de crescimento são periodicamente disponibilizados aos produtores participantes dos diversos programas de seleção.

O melhoramento genético de bovinos de corte para características de importância econômica tem sido tradicionalmente realizado por meio da seleção com base no fenótipo do animal e na informação de parentesco (pedigree). Entretanto, com o surgimento da seleção genômica, mudanças expressivas vêm ocorrendo nos programas de avaliação genética com a utilização de dados genômicos na seleção dos animais. (MEUWISSEN et al., 2001).

Com o emprego de ferramentas avançadas, como a utilização de um conjunto denso de marcadores SNPs, que permite a varredura uniforme do genoma para milhares de marcadores simultaneamente, é possível a obtenção de mapas genômicos densos extremamente informativos e, conseqüentemente, valores genômicos com alta acurácia de predição para algumas características.

Os principais objetivos da seleção genômica são a alta eficiência seletiva e a grande rapidez na obtenção de ganhos genéticos, pois a predição e seleção podem ser realizadas em fases muito juvenis dos animais (RESENDE et al., 2008). A seleção genômica pode trazer benefícios para a avaliação de características de interesse econômico, pois permite aumentar a acurácia de predição e diminuir o intervalo de gerações por meio da inclusão da informação genotípica nos modelos de análise (SNELLING et al., 2012).

Para avaliação dos dados genômicos, muitos métodos vêm sendo propostos, com o intuito de estimar os efeitos dos marcadores, como exemplo o método GBLUP (MEUWISSEN et al., 2001), de caráter frequentista, e os métodos Bayesianos BayesC π (HABIER et al., 2011) e *Improved Bayesian Lasso* (IBLASSO) (LEGARRA et al. 2011). A eficiência do método depende, entre outros fatores, da característica e população estudada.

Pryce et al. (2011) trabalhando com características de consumo alimentar residual e peso aos 250 dias de idade em um rebanho de novilhas na Austrália,

relataram maior acurácia de predição com o método Bayesiano (BayesA) comparado ao GBLUP para a característica de consumo alimentar residual. Para o peso aos 250 dias de idade, o método BayesA e GBLUP obtiveram acurácias de predição semelhantes. Os autores relataram que o peso aos 250 dias de idade apresenta QTLs de efeito menor influenciando a variação na característica, e sugeriram que os métodos Bayesianos podem promover maiores acurácias de predição quando alguns SNPs estão em LD com um QTL de efeito moderado, mas mesmo nessas condições, a metodologia GBLUP não foi superior aos métodos Bayesianos.

Bolormaa et al. (2013) trabalhando com algumas características de crescimento em bovinos de corte e utilizando as metodologias GBLUP e BayesR encontraram valores de acurácia variando de 0,20 a 0,37 para GBLUP e de 0,28 a 0,43 para BayesR. Os autores relatam que a metodologia BayesR leva em consideração os SNPs que estão mais próximos do QTL, com peso maior do que a metodologia GBLUP, portanto, possui predições mais acuradas dos valores genômicos. Por outro lado, Hayes et al., (2009) mostraram que a metodologia GBLUP apresenta acurácia de predição similar a de outros métodos mais complexos, sendo vantajosa porque a única informação *a priori* necessária é a estimativa de variância genética da característica que está sendo estudada.

Considerando a existência de poucos estudos na literatura avaliando diferentes metodologias para a predição de valores genômicos de características de crescimento em bovinos de corte, amplamente utilizadas como critérios de seleção, o presente estudo foi desenvolvido visando comparar diferentes metodologias para predição dos valores genômicos para o peso ao nascer, ganhos em peso do nascimento à desmama e da desmama ao sobreano, altura ao sobreano e peso da vaca em animais da raça Nelore criados no Brasil.

2. Material e Métodos

2.1 Informações gerais

Foram utilizados dados de 5.064 animais da raça Nelore provenientes de fazendas que integram o programa de melhoramento genético DeltaGen e PAINT.

As características avaliadas foram: peso ao nascimento (PN), ganhos em peso do nascimento à desmama (GND) e da desmama ao sobreano (GDS), altura ao sobreano (ALTS) e peso da vaca (PV).

2.2 Valores genéticos, Paineis de SNP e Genotipagem

Os valores genéticos (EBVs) e as acurácias foram cedidos pela GenSys (Tabela 1). Os animais foram genotipados utilizando o painel de SNPs de alta densidade Illumina Bovine HD assay (Illumina, San Diego, CA, USA). Os genótipos foram definidos como 0 (AA), 1 (AB) e 2 (BB), e os não identificados como 5. O controle de qualidade foi realizado de forma iterativa, seguindo os critérios de inclusão: SNPs autossômicos; GenCall score > 0,70; Call Rate (CR) > 0,98; Minor allele frequency (MAF) > 0,02; p-value para o teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) > 10^{-5} ; SNPs altamente correlacionados ($r^2 > 0,995$) foram excluídos das análises. Amostras com CR inferiores a 0,95 também foram eliminadas da análise. O processo foi repetido até que nenhum SNP nem amostra fossem excluídos, resultando em um conjunto de dados final com 412.993 SNPs. Animais com acurácia do EBV < 0,5 foram retirados das análises.

Os EBVs utilizados nas análises foram desregredidos pelo método de Garrick et al. (2009), levando em consideração a contribuição dos pais. Assim, os EBVs desregredidos podem ser considerados equivalentes às informações fornecidas pelos próprios registros dos touros e dos seus descendentes (WEBER et al., 2012).

Tabela 1. Descrição dos dados de peso ao nascimento (PN), ganho de peso do nascimento a desmama (GND) e da desmama ao sobreano (GDS), altura ao sobreano (ALTS) e peso da vaca (PV) nas populações de treinamento (70%) e validação (30%).

Características	N_{Tanimais}	EBV	Acc_{EBV}	N_{acc≥0,5}	EBV₂	Acc_{EBV2}
PN	5.062	0,03	0,75	4.875	0,03	0,78
GND	5.062	2,21	0,76	5.053	2,21	0,76
GDS	5.062	5,43	0,73	4.994	1,13	0,74
ALTS	5.064	0,19	0,58	3.848	0,25	0,76
PV	5.062	0,48	0,12	764	3,23	0,81

N_{Tanimais} = número total de animais; EBV = valores genéticos médios para cada uma das características; Acc_{EBV} = acurácia média dos valores genéticos; N_{acc≥0,5} = número de animais com valores de acurácia maior ou igual a 0,5; EBV₂ = valores genéticos médios que possuem acurácia maior ou igual a 0,5; Acc_{EBV2} = acurácia média dos valores genéticos maior ou igual a 0,5.

2.3 Predição dos valores genômicos

Foram utilizadas três metodologias para estimação dos efeitos dos marcadores: melhor estimador linear não viesado (GBLUP), BayesCπ e *Improved Bayesian least absolut shrinkage and selection operator* (IBLASSO).

Os dados foram analisados utilizando o programa GS3 desenvolvido por Legarra et al. (2011) e disponível em <http://snp.toulouse.inra.fr/~alegarra>. Foram utilizadas 500.000 iterações MCMC, com período de burn-in de 50.000 e os resultados foram armazenados a cada 50 ciclos.

O seguinte modelo foi utilizado:

$$y = \mu 1 + Wg + e$$

em que: y é o vetor de pseudo-fenótipos (EBVs desregredidos - DEBVs), μ é a média geral, W é uma matriz ($n \times p$) que consiste nos genótipos de p marcadores

SNP para cada um dos n animais, g é um vetor aleatório de efeitos de SNP; e é um vetor de efeitos residuais.

i) GBLUP

O método GBLUP assume que cada SNP contribui para a variância genética aditiva (MEUWISSEN et al., 2001). Este método utiliza informações genômicas, isso implica que a matriz de parentesco (A), baseada no pedigree, é substituída pela matriz de parentesco genômico (G). Desta forma, assume-se que $g \sim N(0, G\sigma_g^2)$ onde σ_g^2 é a variância genética aditiva, e G é a matriz genômica com informação dos marcadores. As frequências alélicas utilizadas para construir G foram calculadas a partir dos genótipos observados.

ii) BayesC π

Esta metodologia foi proposta por Habier et al. (2011). Neste caso, os efeitos dos SNPs têm uma variância comum, seguindo uma distribuição qui-quadrado invertida escalonada *a priori*, com ν_g graus de liberdade e um parâmetro de escala S_g^2 . Sendo assim, o efeito de um SNP utilizado com probabilidade $(1-\pi)$ é uma mistura de distribuições t de Student $t(0, \nu_g, S_g^2)$. Assume-se que o parâmetro π tem uma distribuição uniforme $(0,1)$ *a priori*. Nesse estudo, foi atribuído o valor 4,2 ao parâmetro ν_g , e S_g^2 foi calculado a partir da variância genética aditiva.

iii) Improved Bayesian Lasso

O modelo IBLASSO foi proposto inicialmente por Tibshirani (1996) e modificado por Legarra et al. (2011), e consiste em dividir as fontes de variação em um termo puramente residual (σ_e^2) e um devido aos SNP (σ_g^2). É um modelo hierárquico, no qual as variâncias individuais de cada SNP são modeladas seguindo uma distribuição exponencial dupla. Para a implementação do IBLASSO seguiu-se a metodologia proposta por Legarra et al. (2011). Assumiu-se que:

$$g|\lambda \sim \prod_j \lambda^{1/2} \exp(-\lambda|g_j|) \quad \text{e} \quad e|\sigma_e^2 \sim MVN(0, I \sigma_e^2)$$

em que: y é o vetor de pseudo fenótipos de n indivíduos na população de treinamento, μ é a média, X é a matriz ($n \times p$) que consiste nos genótipos de p marcadores SNP para cada n indivíduos, $g = \{g_j\}$ é o vetor aleatório do efeito de SNP, e é o vetor aleatório dos efeitos residuais e λ é o parâmetro “sharpness”, com priori vaga, sendo uniforme entre 0 e 1.000.000. A parametrização consiste em estimar as variâncias individuais dos SNPs, condicional à regularização do parâmetro λ (VANRADEN, 2008).

2.4 Estimação dos valores genômicos

A partir das soluções dos efeitos dos marcadores estimados pelos diferentes modelos, os GEBV foram calculados utilizando-se a seguinte fórmula:

$$GEBV_i = \sum_{j=1}^p X_{ij}g_j,$$

em que: X_{ij} é o genótipo marcador do indivíduo i para o marcador j , e g_j é o efeito estimado do marcador j .

2.5 Validação e comparação dos modelos

Foram realizados dois tipos de análises em relação à validação: apenas um grupo de validação, onde os animais foram divididos em um grupo treinamento e um grupo validação (V1) em relação à idade dos animais, para os três métodos estudados (GBLUP, BayesC π e IBLASSO) e a validação cruzada 5-fold (V2) apenas para o método GBLUP. A validação cruzada foi analisada apenas com GBLUP por ser uma metodologia mais simples e de menor demanda em tempo computacional.

Inicialmente, os animais foram divididos em dois grupos, um grupo de treinamento que continha aproximadamente 70% dos animais mais velhos e um grupo de validação com aproximadamente 30% dos animais mais jovens. Animais com acurácia < 0,5 foram retirados dos grupos de treinamento e validação.

Posteriormente, foram realizadas análises de validação cruzada 5-fold, onde uma análise incluía todos os animais e a outra análise animais com acurácia $\geq 0,5$.

Os animais foram divididos aleatoriamente em cinco grupos contendo 20% dos animais em cada grupo. Quatro grupos foram utilizados como treinamento e um grupo como validação. No processo de validação cruzada, cada grupo foi considerado ao menos uma vez um grupo de validação. Repetiu-se então esse processo por cinco vezes, utilizando-se diferentes conjuntos de validação, até que todos os animais tivessem seus fenótipos preditos.

Para comparar os modelos, foram estimadas as acurácias de predição dos GEBVs a partir dos valores genéticos desregredidos pela correlação média entre os DEBV e os GEBVs preditos para as diferentes metodologias nas populações de validação.

3. Resultados e Discussão

3.1 Acurácia de predição de GEBV baseado no valor genético desregredido (DEBV)

A acurácia de predição foi medida pela correlação entre os DEBVs e GEBVs na população de validação (Tabela 2). Observou-se uma tendência de superioridade dos métodos Bayesianos em relação ao GBLUP para as características PN, GDS e ALTS. O mesmo não foi observado para GND e PV, já que os três métodos não diferiram entre si, e as metodologias GBLUP e BayesC π apresentaram os mesmos valores de acurácias de predição.

Tabela 2. Acurácias de predição do GEBV baseado nos valores genéticos desregredidos para as metodologias GBLUP, IBLASSO e BayesC π em análises de validação do tipo V1.

Características¹	GBLUP	BAYESCπ	IBLASSO
PN	0,30	0,34	0,34
GND	0,37	0,37	0,37
GDS	0,34	0,35	0,35
ALTS	0,26	0,32	0,32
PV	0,27	0,27	0,25

¹PN = peso ao nascer; GND = ganho de peso do nascimento à desmama; GDS = ganho de peso da desmama ao sobreano; ALTS = altura ao sobreano; PV = peso da vaca.

Na Tabela 3 estão descritas as acurácias de predição em análises que incluíam todos os animais e análises que incluíam apenas animais com acurácia $\geq$ 0,5, analisadas com o método GBLUP e utilizando validação cruzada. Observou-se uma pequena superioridade nas análises onde todos os animais foram incluídos quando comparadas às análises onde foram retirados os animais com acurácia $<$ 0,5. Em relação aos dois tipos de validação, para a população utilizada neste estudo, foi observada clara superioridade nas análises onde a validação cruzada foi empregada.

Tabela 3. Acurácia de predição GEBV baseado nos valores genéticos desregredidos estimados por GBLUP em análises de validação cruzada.

GBLUP		
Características ¹	Animais com acurácia $\geq 0,5$	Todos os animais
PN	0,43	0,42
GND	0,45	0,45
GDS	0,41	0,42
ALTS	0,41	0,42
PV	0,28	0,30

¹PN = peso ao nascer; GND = ganho de peso do nascimento à desmama; GDS = ganho de peso da desmama ao sobreano; ALTS = altura ao sobreano; PV = peso da vaca.

Os resultados obtidos no presente estudo concordam com Colombani et al. (2013), que ao comparar os mesmos métodos (GBLUP, BayesC π e IBLASSO), para características de produção de leite, relatam que os modelos Bayesianos possuem ligeira superioridade sobre o modelo frequentista estudado e, entre os métodos Bayesianos, o IBLASSO possui pequena desvantagem em relação ao BayesC π . Os autores concordam com Pryce et al. (2011) quando relatam que as diferenças entre GBLUP, BayesC π e IBLASSO se devem ao fato de que as estimativas de acurácias de predição são afetadas pelas relações de parentesco dos indivíduos nas populações de treinamento e validação.

Diferente dos resultados obtidos no presente estudo, existem autores que relataram a superioridade do modelo GBLUP sobre modelos de seleção de variáveis, como é o caso dos modelos BayesC π e IBLASSO para características de produção de leite (GREDLER et al., 2010; LEGARRA et al., 2011). A metodologia GBLUP assume uma distribuição normal para os efeitos dos marcadores, com a mesma variância para cada um deles (MEUWISSEN et al., 2001), enquanto o método BayesC, por exemplo, utiliza uma informação *a priori* para distribuição dos efeitos dos marcadores, assumindo que alguns deles tem grande efeito, enquanto

outros possuem pequeno efeito (MEUWISSEN et al., 2009). A partir dessas suposições, Hayes et al. (2009) concluem que o método GBLUP assume que muitas características são influenciadas por muitos marcadores de pequeno efeito e poucos de moderado à grande efeito.

Luan et al. (2009), ao trabalharem com um rebanho de bovinos leiteiros da raça Norwegian Red, encontraram maiores estimativas de acurácia para GBLUP em relação ao métodos BayesB. O método GBLUP assume uma distribuição normal dos efeitos de SNPs, já a metodologia BayesB assume que alguns SNPs explicam melhor a variância do que outros. Os autores sugerem que a distribuição dos efeitos verdadeiros dos SNPs são bastante difundidos entre *loci*, na metodologia BayesB, a maioria dos SNPs explicam uma pequena quantidade da variância genética, e um SNP “*outlier*” pode explicar substancialmente essa variância, não aumentando assim a acurácia de predição.

Os resultados obtidos no presente estudo apresentaram estimativas de acurácia bem semelhantes quando houve a inclusão de todos os animais nas análises comparado com a inclusão de animais que possuíam acurácia do EBV $\geq 0,5$. Analisando dados de bovinos de corte, Neves et al. (2014) incluíram nas análises apenas touros que possuíam acurácia do EBV $\geq 0,5$, e acurácias de predição variando de 0,28 a 0,53 para características de crescimento e utilizando o método GBLUP.

Borlormaa et al. (2013) utilizando as metodologias GBLUP e BayesR para características de crescimento em várias raças de bovinos de corte relataram valores de acurácias de predição variando de 0,20 a 0,37 e de 0,28 a 0,43 para GBLUP e BayesR, respectivamente. O método BayesR foi superior ao método GBLUP e, segundo os autores, é possível que o método BayesR mapeie o QTL mais precisamente do que o GBLUP. A acurácia do GEBV é afetada pela característica, tamanho da população de treinamento, raça e método estatístico (métodos Bayesianos vs. métodos frequentistas). Os autores observaram que características que possuem alta herdabilidade e um grande número de animais na população de treinamento tiveram em média maior acurácia de predição. Segundo Goddard (2009), esses resultados são esperados, pois a herdabilidade é um parâmetro crítico.

Weber et al. (2012) utilizando o método BayesC π para raças puras e cruzadas encontraram valores de acurácias de predição de 0,37; 0,19 e 0,31 para características de peso ao nascer, peso a desmama e peso ao sobreano, respectivamente. Os autores relatam que para as características de crescimento, o efeito do marcador é responsável por até 18% da variação genética na análise multi-racial e, até 28% em raças puras, e que as correlações moderadas podem ser devidas às diferenças entre os fenótipos e os valores desregredidos.

Resultados semelhantes foram observados por Pryce et al. (2011) que compararam as metodologias GBLUP e BayesA para característica de eficiência alimentar e peso aos 250 dias de idade, em novilhas da Austrália. O método BayesA se mostrou superior ao GBLUP para a eficiência alimentar. Já para o peso aos 250 dias os dois métodos foram semelhantes. Segundo os autores, os métodos Bayesianos podem promover uma maior acurácia de predição comparado ao método GBLUP, porém, essa superioridade depende da característica estudada e do parentesco genômico entre os animais de cada população.

Para o conjunto de dados avaliados neste estudo, a validação cruzada (V2) mostrou um aumento considerável nas acurácias de predição estimadas quando comparadas com a validação (V1) para o método GBLUP. Almeida et al. (2012) obtiveram resultados diferentes ao presente trabalho quando compararam os mesmos tipos de validação em um estudo de simulação para diferentes características quantitativas de distribuição uniforme e binomial. Os valores das estimativas de acurácia foram de 0,55 quando os autores utilizaram a validação cruzada e 0,82 para a validação independente, estimadas pelo método RRGBLUP. Os autores relatam que o menor valor de acurácia observado para a validação cruzada pode ser resultado do menor número de indivíduos da população de estimação e na população de validação. E o contrário também seria verdadeiro, de forma que quando se utilizou a população de validação independente, um maior número de indivíduos contribuiu para a elevação do valor da acurácia.

São escassos os trabalhos existentes na literatura que comparem diferentes tipos de validação e diferentes metodologias para as características de crescimento em bovinos de corte, pois as mesmas são de fácil mensuração e possuem moderada à alta herdabilidade. A maioria dos trabalhos existentes são baseados em

características de baixa herdabilidade e de difícil mensuração, como as características reprodutivas. Desta forma, faz-se necessário a realização de outros estudos, incluindo maior número de animais nas populações de treinamento e validação, a fim de investigar as diferenças entre os tipos de validação para os diferentes métodos e melhorar as estimativas de acurácia de predição, para posterior inclusão da seleção genômica em características de crescimento, que são de extrema importância em um sistema de produção.

3.2 Viés de predição

Foram estimados os coeficientes de regressão dos DEBVs sobre os GEBVs e utilizados como indicadores de viés de predição das diferentes metodologias estudadas (Tabelas 4 e 5). Valores acima de 1 indicam subestimação dos GEBVs e abaixo de 1 indicam superestimação.

Tabela 4. Coeficiente de regressão dos DEBVs sobre os GEBVs estimados pelos métodos GBLUP, IBLASSO e BayesC π .

Características¹	Coeficientes de regressão do DEBV sobre o GEBV (b₁)		
	GBLUP	BayesCπ	IBLASSO
PN	1,19	0,64	0,64
GND	1,10	0,94	1,00
GDS	1,07	0,95	0,97
ALTS	1,20	1,25	1,24
PV	2,40	2,41	2,0

¹PN = peso ao nascer; GND = ganho de peso do nascimento à desmama; GDS = ganho de peso da desmama ao sobreano; ALTS = altura ao sobreano; PV = peso da vaca.

Os coeficientes de regressão encontrados para ALTS e PV seguiram a mesma tendência para todos os modelos. O método GBLUP apresentou uma subestimação dos GEBVs para todas as características estudadas, indicando que os GEBVs foram preditos em uma escala menor em relação ao DEBV. Verificou-se uma sutil tendência de superestimação dos GEBVs para GND e GDS no método BayesC π e GDS no IBLASSO. A característica PN teve suas acurácias de predições bastante superestimadas pelas metodologias Bayesianas estudadas.

Nas análises de validação cruzada, todas as características tiveram suas acurácias de predição subestimados, tanto nas análises onde todos os animais foram incluídos, quanto nas análises onde somente os animais com acurácia $\geq 0,5$ foram considerados, com exceção da característica PV, que teve o coeficiente de regressão próximo de 1, quando todos os animais foram incluídos.

Tabela 5. Estimativas dos coeficientes de regressão dos EBVs desregredidos sobre os DGV estimados por GBLUP em análises de validação cruzada.

GBLUP		
Coeficiente de regressão do DEBV sobre o GEBV (b_1)		
Características¹	Animais acurácia $\geq 0,5$	Todos animais
PN	1,23	1,21
GND	1,22	1,33
GDS	1,42	1,44
ALTS	1,08	1,19
PV	0,86	0,91

¹PN = peso ao nascer; GND = ganho de peso do nascimento à desmama; GDS = ganho de peso da desmama ao sobreano; ALTS = altura ao sobreano; PV = peso da vaca.

Saatchi et al. (2011), trabalhando com menor número de animais (3570) e utilizando a metodologia BayesC para algumas características de crescimento em animais da raça Angus, relataram acurácias de predição de 0,58; 0,49 e 0,56 para peso ao nascer, peso à desmama e peso ao sobreano, respectivamente. Porém os coeficientes de regressão foram inflacionados ($b_{PN}=0,66$; $b_{PD}=0,50$ e $b_{PS}=0,54$), apresentando uma superestimação dos GEBVs, ou seja, os GEBVs foram preditos em uma escala ampliada em relação ao DEBV, isso poderia indicar um viés de predição da metodologia. Outras análises devem ser realizadas utilizando um maior número de animais na população de treinamento e pseudo-fenótipos, a fim de diminuir a deflação dos GEBVs.

4. Conclusões

Em geral, os métodos Bayesianos mostraram maior acurácia de predição dos valores genômicos em relação ao método GBLUP.

Os métodos BayesC π e IBLASSO mostraram-se semelhantes para todas as características (PN, GND, GDS e ALTS), exceto para PV, não havendo assim uma

metodologia mais adequada para estimação dos efeitos dos SNPs e dos valores genômicos.

5.Referências Bibliográficas

ALMEIDA, I. F.; CRUZ, C. D.; RESENDE, M. D. V.; ALMEIDA, R. V.; MENDES, F. R. Métodos de estimação e validação na seleção genômica. **Revista Agrotecnologia**, v. 3, p. 01-11, 2012.

BOLORMAA, S.; PRYCE, J. E.; KEMPER, K.; SAVIN, K.; HAYES, B. J.; BARENDSE, W.; ZHANG, Y.; REICH, C. M.; MASON, B. A.; BUNCH, R. J.; HARRISON, B. E.; REVERTER, A.; HERD, R. M.; TIER B.; GRASER, H.-U.E. Accuracy of prediction of genomic breeding values for residual feed intake and carcass and meat quality traits in *Bos taurus*, *Bos indicus*, and composite beef cattle. **Journal of Animal Science**, v. 91, p. 3088-3104, 2013.

COLOMBANI, C.; LEGARRA, A.; FRITZ, S.; GUILLAUME, F.; CROISEAU P.; DUCROCQ, V.; ROBERT-GRANIÉ, C. Application of Bayesian least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) and BayesC π methods for genomic selection in French Holstein and Montbéliarde breeds. **Journal of Dairy Science**, v. 96, p. 575–591, 2013.

GARRICK, D.J.; TAYLOR, J. F.; FERNANDO, R. L. Deregressing estimated breeding values and weighting information for genomic regression analyses. **Genetic Selection Evolution**, p. 41-55, 2009.

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

GREDLER, B.; NIREA, K. G.; SOLBERG, T. R.; EGGER-DANNER, C.; MEUWISSEN, T.; SOLKNER, J. A Comparison of methods for genomic selection in Australian dual purpose Simmental cattle. Proceedings...Association of Advancement. **Animal Breeding Genetics**, v. 18, p. 568-571, 2009.

HABIER, D.; FERNANDO, R. L.; KIZILKAYA, K.; GARRICK, D. J. Extension of the Bayesian alphabet for genomic selection. **BMC Bioinformatics**. v. 12, p. 186, 2011.

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

LEGARRA, A.; ROBERT-GRANIÉ, C.; MANFREDI, E.; ELSEN, J. M. Performance of genomic selection in mice. **Genetics**, v.180, p.611-618, 2008.

LUAN, T.; WOOLLIAMS, J. A.; LIEN, S.; KENT, M.; SVENDSEN, M.; e MEUWISSEN, T. H. E. The accuracy of genomic selection in Norwegian red cattle assessed by cross-validation. **Genetics**, v. 183, p. 1119-1126. 2009.

MEUWISSEN, T. H. E. Accuracy of breeding values of 'unrelated' individuals predicted by dense SNP genotyping. **Genetic Selection Evolution**, p. 41-35, 2009.

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

NEVES, H. R.; CARVALHEIRO, R.; O'BRIEN, A. M. P.; UTSUNOMIYA, Y. T.; CARMO, A. S.; SCHENKEL, F. S.; SÖLKNER, J.; MCEWAN, J. C.; VAN TASSELL, C. P.; COLE, J. B.; SILVA, M. V. G. B.; QUEIROZ, S. A.; SONSTEGARD, T. S.; GARCIA, J. F. Accuracy of genomic predictions in *Bos indicus* (Nellore) cattle. **Genetics Selection Evolution**, v. 46, p. 17, 2014.

PRYCE, J. E.; WILLIAMS, Y. J.; SPELMAN, R. J. e HAYES, B. J. Accuracy of genomic predictions of residual feed intake and 250-day body weight in growing

heifers using 625,000 single nucleotide polymorphism markers. **Journal of Dairy Science**, v. 95, p. 2108-2119, 2011.

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

SAATCHI, M.; MCCLURE, M. C.; MCKAY, S.; ROLF, M. M.; KIM, J.; DECKER, J. E.; TAXIS, T. M.; CHAPPLE, R. H.; RAMEY, H. R.; NORTHCUTT, S. L.; BAUCK, S.; WOODWARD, B.; DEKKERS, J. C. M.; FERNANDO, R. L.; SCHNABEL, R. D.; GARRICK, D. J. e TAYLOR, J. F. Accuracies of genomic breeding values in American Angus beef cattle using K-means clustering for cross-validation. **Genetics Selection Evolution**, v. 43, p. 40-56, 2011.

SNELLING, W. M.; CUSHMAN, R. A.; FORTES, M. R.; REVERTER, A.; BENNETT, G. L.; KEELE, J. W.; KUEHN, L. A.; MCDANELD, T. G.; THALLMAN, R. M.; THOMAS, M. G. Physiology and Endocrinology Symposium: How single nucleotide polymorphism chips will advance our knowledge of factors controlling puberty and aid in selecting replacement beef females. **Journal of Animal Science**, v. 90, p. 1152-1165, 2012.

TIBSHIRANI, R. Regression shrinkage and selection via the Lasso. **Journal of the Royal Statistical Society**, v. 58, p. 267-288, 1996.

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

WEBER, K. L.; THALLMAN, R. M.; KEELE, J. W.; SNELLING, W. M.; BENNETT, G. L.; SMITH, T. P.; MCDANELD, T. G.; ALLAN, M. F.; VAN EENENNAAM, A. L. e KUEHN, L. A. Accuracy of genomic breeding values in multi breed beef cattle populations derived from deregressed breeding values and phenotypes. **Journal of Animal Science**, v. 90, p. 4177-4190, 2012.

CAPÍTULO 3 – ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA PARA CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO EM ANIMAIS DA RAÇA NELORE

RESUMO: O objetivo deste trabalho foi estudar a associação entre marcadores do tipo SNP com as características de peso ao nascer (PN), ganho de peso do nascimento à desmama (GND) e da desmama ao sobreano (GDS), altura ao sobreano (ALTS) e peso da vaca (PV) em bovinos de raça Nelore. Foram utilizados dados de 5.064 animais pertencentes aos programas de melhoramento DeltaGen e PAINT. Os animais foram genotipados com um painel de 777.962 SNPs (Illumina BovineHD Beadchip) e após o controle de qualidade dos dados genômicos restaram 412.993 SNPs. Para a análise de associação genômica (GWAS) foi utilizada a metodologia do single-step e as análises foram processadas nos programas da família BLUPF90. O peso dos SNPs foi considerado um fator de ponderação em todas as análises e o processo de iteração foi feito duas vezes, de forma que o efeito dos SNPs e o efeito do animal foram recalculados, com o objetivo de aumentar o peso de SNPs com grandes efeitos e diminuir aqueles com pequenos efeitos. Os resultados das análises de GWAS foram apresentados com base na proporção de variância explicada por janelas de 50 SNPs adjacentes. Considerando as duas iterações, somente os SNPs com variância genética aditiva acima de 1,5% foram identificados. Foram observadas associações com PN no BTA (“Bos taurus chromosomes”) 14, com GND nos BTA 5 e 29, com GDS no BTA 11 e com ALTS no BTA 8, sendo destacados os genes *TMEM68* (*transmembrane protein 8B*) associado ao PN e ALTS; *XKR4* (*XK, Kell blood group complex subunit-related family, member 4*) associado ao PN; *NPR2* (*natriuretic peptide receptor B*) associado ao ALTS e *REG3G* (*Regenerating islet-derived 3-gamma*) associado ao GDS. Esses genes estão fortemente relacionados com o consumo alimentar e o ganho de peso e na regulação do crescimento esquelético.

Palavras-chave: altura, bovinos de corte, ganho em peso, peso, single-step, SNP

ABSTRACT: The objective of this work was to study the association between the SNP markers with birth weight (BW), weight gain from birth to weaning (WGBW) and from weaning to yearling (WGWY), height yearling (HY) and cow weight (CW) in Nellore cattle. Data from 5,064 animals belonging to the breeding programs DeltaGen and PAINT were used. The animals were genotyped with a panel of 777,962 SNPs (Illumina BovineHD Beadchip) and after the quality control of genomic data 412,993 SNPs remained. The genome association analysis (GWAS) was performed using a single-step methodology and analyzes were processed in BLUPF90 family programs. A weight of SNPs was considered in the analysis and the iteration process was done twice, so the SNP and the animal effects have been recalculated in order to increase the weight of SNPs with great effect and lessen those with small effects. The results of GWAS were based on the proportion of the variance explained by the 50 adjacent SNPs windows. Based on two iterations only SNPs with additive genetic above 1.5% were identified. There were associations with BW in BTA ("Bos taurus chromosomes") 14, with WGBW in BTA 5:29, with WGWY in BTA 11 and HY in BTA 8, distinguishing the *TMEM68* genes (transmembrane protein 8B) associated with BW and HY, *XKR4* (XK, Kell blood group complex subunit-related family, member 4) associated with BW, *NPR2* (natriuretic peptide receptor B) associated with the HY and *REG3G* (*Regenerating islet-derived 3-gamma*) associated with WGWY. These genes are strongly associated with feed intake, weight gain and the regulation of skeletal growth.

Keywords: beef cattle, height, single-step, SNP, weight, weight gain

1. Introdução

No Brasil, a pecuária de corte está passando por um processo de modernização, em consequência da necessidade de aumentar a eficiência produtiva dos rebanhos, causada pela ampliação do mercado consumidor e pela competição por outros tipos de carne. Para manter a competitividade, é preciso aumentar a produtividade dos sistemas de produção, o que pode ser atingido pela combinação de melhores manejos, nutrição, reprodução e sanidade, aliados a animais de maior potencial genético (FERRAZ FILHO et al., 2002).

As características de crescimento, como o peso corporal, medidas na fase inicial do desenvolvimento do animal até idades mais avançadas, são importantes na determinação da eficiência econômica de qualquer sistema de produção. Essas medidas são tradicionalmente incluídas nos critérios de seleção dos programas de avaliação genética de bovinos de corte, pois estão diretamente relacionadas à produção de carne e apresentam estimativa de herdabilidade de moderada à alta magnitude, indicando que o processo de seleção para tais características é eficiente (FRIZZAS et al., 2009).

A correlação genética existente entre características de crescimento varia de moderada a alta magnitude (BOLIGON et al., 2009; BALDI et al., 2010). Altas associações genéticas podem indicar que genes de ação aditiva que atuam em uma das características podem ser os mesmo que atuam nas demais. Desta forma, é desejável animais que apresentem elevado potencial para ganho de peso. No entanto, o peso ao nascimento é uma característica utilizada para monitorar o peso dos bezerros e evitar a ocorrência de partos distócicos, principalmente em fêmeas primíparas (MÉNISSIER e FOULLEY, 1979).

Entre os métodos de melhoramento tradicionais disponíveis para selecionar animais com potencial genético, a seleção com base no fenótipo e na informação de parentesco é muito utilizada e procura aumentar a frequência dos genes desejáveis na população (FERRAZ FILHO et al., 2002). Os atuais avanços tecnológicos aliados ao fator custo-benefício possibilitaram a utilização de painéis densos de polimorfismos de nucleotídeo único ("*Single Nucleotide Polymorphisms*"), os denominados SNPs, para os estudos de associação genômica ampla, o que possibilita sua aplicação para auxiliar no melhoramento genético de espécies

domésticas (ZHANG et al., 2012). Os SNP constituem a classe mais abundante de sítios polimórficos em qualquer genoma. Esses polimorfismos são gerados durante a replicação do DNA por mutação espontânea ou induzida. As mutações mais comuns são as transições, em que ocorrem trocas de uma purina por outra purina ou de uma pirimidina por outra pirimidina, porém, menos frequentes são as transversões que ocorrem quando há troca de uma purina por uma pirimidina, ou vice-versa (VIGNAL et al., 2002).

De acordo com Peters et al. (2012), estudos de associação entre SNPs provenientes de painéis de alta densidade e características de interesse econômico possuem muitas aplicações práticas, por exemplo, detecção de QTLs e construção de bibliotecas de genes. Esses estudos são úteis também para se conhecer a estrutura genética da população e para posterior aplicação de seleção genômica e seleção assistida por marcadores. Inicialmente, estudos de GWAS eram realizadas pela metodologia de quadrados mínimos, aplicando-se correção de Bonferroni para se fazer inferências sobre QTLs a partir de efeitos individuais de SNPs. Os maiores problemas enfrentados com essa metodologia são as altas taxas de falso-positivos e a superestimação dos efeitos de QTLs e dos SNPs.

Uma abordagem alternativa de GWAS foi recentemente proposta por Wang et al. (2012), onde todos os genótipos, fenótipos e informações de pedigree são considerados em uma única etapa (ssGBLUP), permitindo assim, o uso de diferentes modelos, e todas as relações de parentesco simultaneamente. Com esta abordagem, todos os SNPs são considerados ao mesmo tempo, junto com todos os fenótipos dos animais genotipados e não genotipados.

Utilizando animais da raça Nelore, Utsunomiya et al. (2013) identificaram cinco SNPs no BTA ("*Bos taurus chromosome*") 14 associados com o peso ao nascer. Em muitos estudos de associação, essa região tem mostrado conter muitos QTLs, genes e variantes que afetam as características relacionadas com altura em bovinos (KNEELAND et al., 2004; MALTECCA et al., 2009; MCCLURE et al., 2010; PRYCE et al., 2011). Snelling et al. (2010) trabalhando com características de crescimento em animais pertencentes a vários cruzamentos (*Bos taurus taurus*) observaram associações genômicas para peso ao nascer, à desmama e ao ano localizados, principalmente, no BTA 6 e 11. Foram relatados em outros estudos de

QTL, associações genômicas no BTA6 para peso ao nascer (CASAS et al., 2000; GUTIÉRREZ-GIL et al., 2009), ganho de peso pré e pós desmame (KNEELAND et al., 2004) e peso ao ano (CASAS et al., 2000). Nesta região também foram descritos QTL para dificuldade de parto (SCHROOTEN et al., 2000) em bovinos da raça Holandesa, demonstrando novamente que existem associações entre o peso ao nascimento e a ocorrência de partos distócicos e a importância de se monitorar tais características.

O objetivo deste trabalho foi identificar as regiões do genoma bovino que mais influenciam as características peso ao nascer, ganho de peso do nascimento à desmama e da desmama ao sobreano, altura ao sobreano e peso da vaca em animais da raça Nelore genotipados com painel de alta densidade.

2. Material e Métodos

2.1 Dados fenotípicos

Foram utilizados dados de 296.871 animais da raça Nelore provenientes de rebanhos de fazendas distribuídas em várias regiões do país que integram os programas de melhoramento DeltaGen e PAINT. As características avaliadas foram: peso ao nascimento (PN), os ganhos em peso do nascimento à desmama (GND) e da desmama ao sobreano (GDS) e altura ao sobreano (ALTS). Os ganhos médios diários foram calculados pela diferença entre o peso posterior e o anterior, dividido pelo número de dias contido no período compreendido entre as duas pesagens.

Os efeitos fixos considerados na formação dos grupos de contemporâneos (GC) para PN incluíram o sexo, mês, ano, fazenda e grupo de manejo ao nascimento. Para GND foram incluídos ainda a fazenda e grupo de manejo à desmama e, para GDS e ALTS foram inclusos ainda a fazenda e o grupo de manejo ao sobreano. A idade da vaca e a idade do animal à mensuração foram utilizadas, quando pertinentes, como covariáveis. Foram excluídos registros fora dos intervalos dados pela média do GC mais ou menos três desvios-padrão. Além disso, GC com menos de 3 observações foram eliminados. A estrutura geral do arquivo de dados analisado apresenta-se descrita na Tabela 1. A matriz de parentesco dos animais genotipados constituiu-se de 5.064 animais.

Tabela 1. Número de observações (N), médias e respectivos desvios-padrão (DP), mínimo, máximo e grupos de contemporâneos (GC) para PN, GND, GDS e ALTS.

Características ¹	N	Média	DP	Mínimo	Máximo	GC
PN (kg)	296.871	31,07	3,81	20,00	52,00	6.922
GND (kg)	274.137	0,71	0,14	0,16	1,36	6.440
GDS (kg)	213.878	0,32	0,11	0,10	0,93	13.226
ALTS (cm)	127.535	131,66	6,62	104,00	166,00	7.147

¹PN = peso ao nascer; GND = ganho de peso do nascimento à desmama; GDS = ganho de peso da desmama ao sobreano; ALTS = altura ao sobreano.

2.2 Limpeza dos dados genômicos

Os animais foram genotipados utilizando um painel de alta densidade, contendo 777.962 SNPs (High-Density Illumina Bovine BeadChip). Os critérios de exclusão dos SNPs foram: SNPs não autossômicos, SNPs com a mesma posição, MAF (Minor allele frequency) $\leq 0,02$, p valor para HWE (Hardy-Weinberg equilibrium) $\leq 10^{-5}$, GC score $\leq 0,70$, Call rate $\leq 0,98$, r^2 (medida de desequilíbrio de ligação) $< 0,995$ com SNPs adjacentes em uma janela de 100 SNPs. Amostras com Call rate $\leq 0,92$.

2.3 Análises de associação genômica (GWAS)

Para análise de GWAS foi utilizado a metodologia do single-step (ssGBLUP), proposto por Wang et al. (2012). Um modelo uni-característica foi considerado, como segue:

$$Y = Xb + Za + e$$

em que: **Y** é o vetor de observações fenotípicas; **X** é a matriz de incidência relacionando os fenótipos aos efeitos fixos, **b** é o vetor de efeitos fixos de grupo de contemporâneo e covariável (efeito linear e quadrático); **Z** é a matriz de incidência

que relaciona os fenótipos aos animais; **a** é o vetor de efeitos dos animais; **e** é o vetor de efeitos residuais.

As variâncias de **a** e **e** são representados por:

$$\text{Var} \begin{bmatrix} \mathbf{a} \\ \mathbf{e} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{H}\sigma_a^2 & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{I}\sigma_e^2 \end{bmatrix}$$

em que: σ_a^2 é a variância genética aditiva e σ_e^2 é a variância residual. **H** é a matriz que combina a matriz de pedigree e a matriz de informação genômica, conforme apresentado por Aguilar et al. (2010). **I** é uma matriz identidade. A inversa da matriz **H** é:

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

em que: **A** é matriz de pedigree para todos os animais; **A₂₂** é a matriz para animais genotipados e **G** é a matriz de informação genômica, que foi calculada conforme apresentado por VanRaden (2008).

$$\mathbf{G} = \mathbf{ZDZ}'\lambda$$

em que: **Z** é a matriz de coeficiente ajustada para frequência alélica, **D** é a matriz de peso para os SNPs (inicialmente **D=I**), e **λ** é um fator de ponderação, baseado nas frequências dos SNPs (VANRADEN, 2008):

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

Os efeitos dos SNPs e pesos foram derivados, seguindo os seguintes passos proposto por Wang et al. (2014):

1. Como mencionado anteriormente, no primeiro passo $D=I$;
2. Foi calculado $G=ZDZ'\lambda$;
3. O GEBV foi calculado para os dados usando o ssGBLUP;
4. O GEBV foi convertido para efeito dos SNPs, que foi calculado como: $\hat{u}=\lambda DZ'(ZDZ'\lambda)^{-1}\hat{a}$, onde $\hat{a}$ é o GEBV do animal que foi genotipado;
5. O peso do SNP foi calculado como: $d_i=\hat{u}_i^2/2p_i(1-p_i)$, onde i é o i -th SNP e p é a frequência alélica;
6. Os pesos dos SNPs foram normalizados para a variância genética aditiva permanecer constante.

O processo de iterações foi feito duas vezes, ou seja, os pesos dos SNPs foram recalculados, com isso os passos 2-6 foram refeitos. O objetivo destas iterações é aumentar o peso de SNPs com grandes efeitos e diminuir aqueles com pequenos efeitos (WANG et al. 2014).

As análises foram processadas nos programas da família BLUPF90 (MISZTAL et al. 2012). Os resultados das análises de GWAS foram apresentados com base na proporção de variância explicada por janela de 50 SNPs adjacentes, e para a identificação dos genes foi utilizada a ferramenta Map Viewer do genoma bovino disponível no NCBI:

(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/mapview/map_search.cgi?taxid=9913&build=103.0). Assembly: Bos_taurus_UMD_3.1.

3. Resultados e Discussão

Nas Figuras 1, 2, 3, 4 e 5 são apresentados os gráficos “Manhattan plot” com as variâncias dos SNPs que explicam mais que 1,5% da variância genética aditiva, usando duas iterações, para PN, GND, GDS, ALTS e PV.

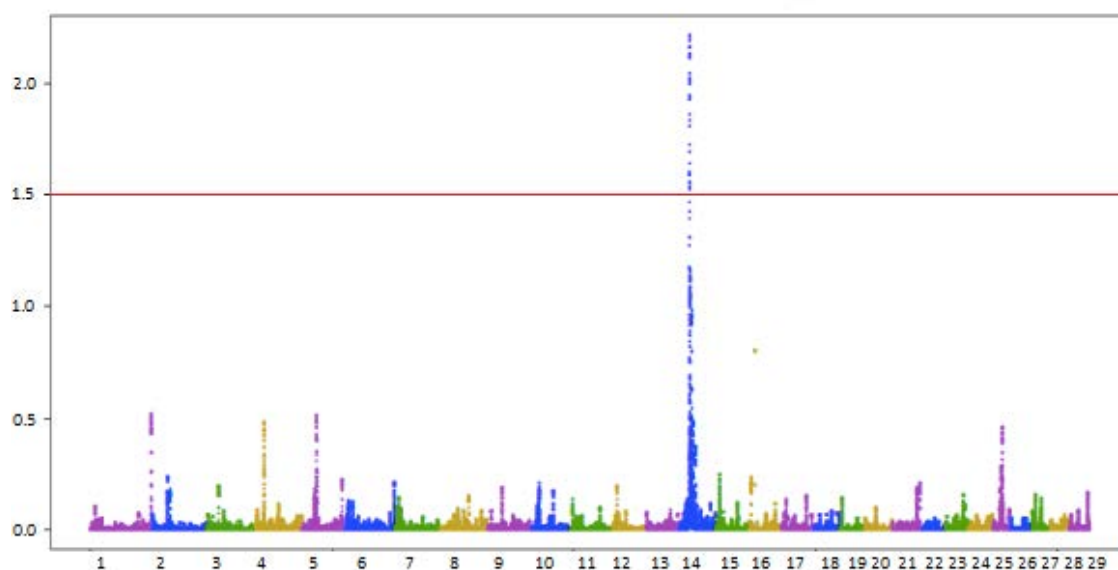


Figura 1. Manhattan plot para peso ao nascer. Proporção de variância genética explicada por janelas de 50 SNPs adjacentes (eixo y) por cromossomo (eixo x).

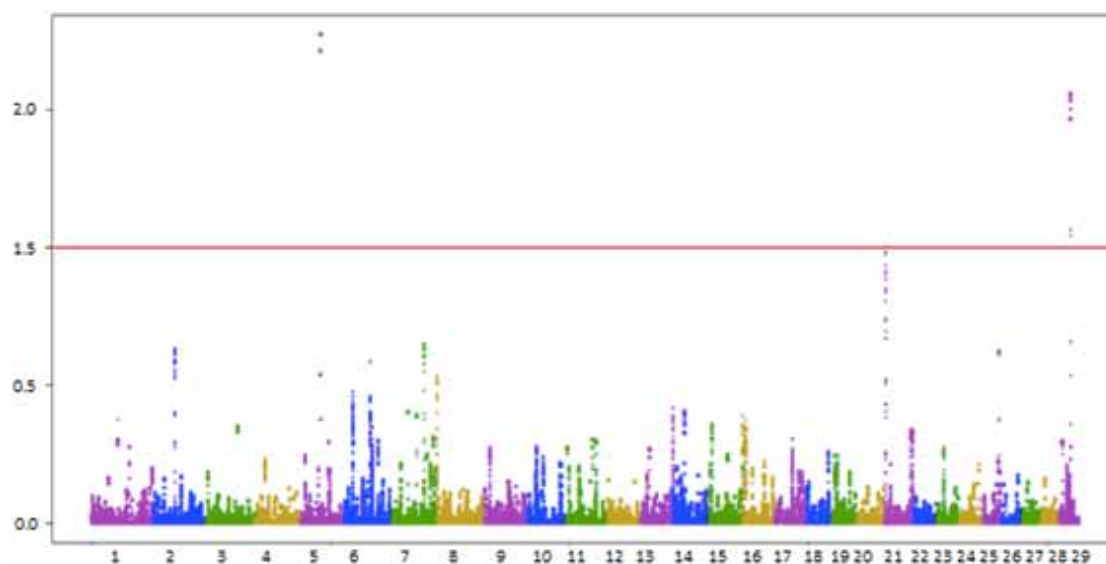


Figura 2. Manhattan plot para ganho de peso do nascimento à desmama. Proporção de variância genética explicada por janelas de 50 SNPs adjacentes (eixo y) por cromossomo (eixo x).

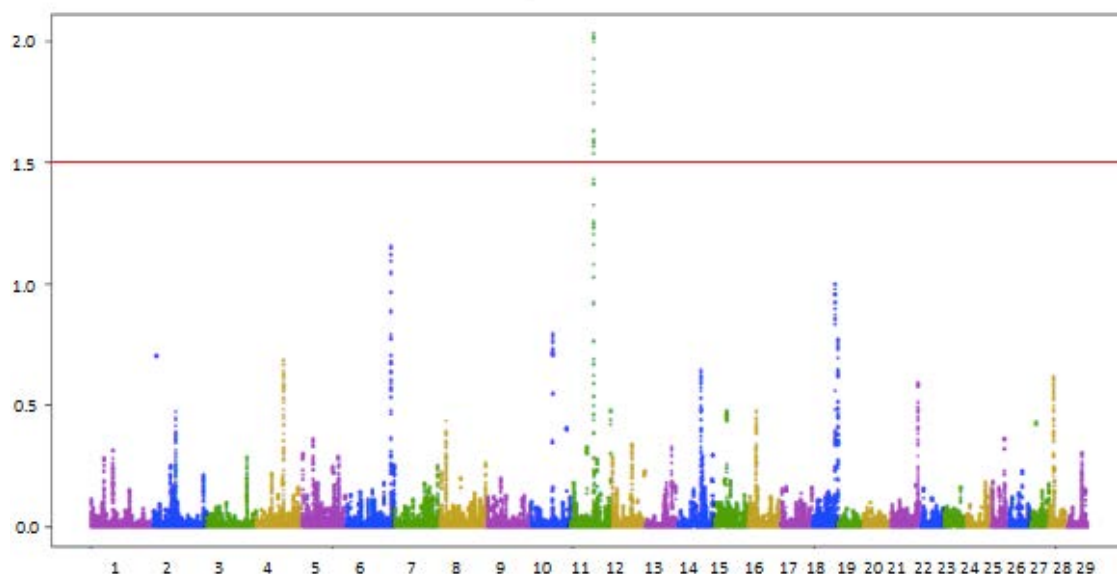


Figura 3. Manhattan plot para ganho de peso da desmama ao sobreano. Proporção de variância genética explicada por janelas de 50 SNPs adjacentes (eixo y) por cromossomo (eixo x).

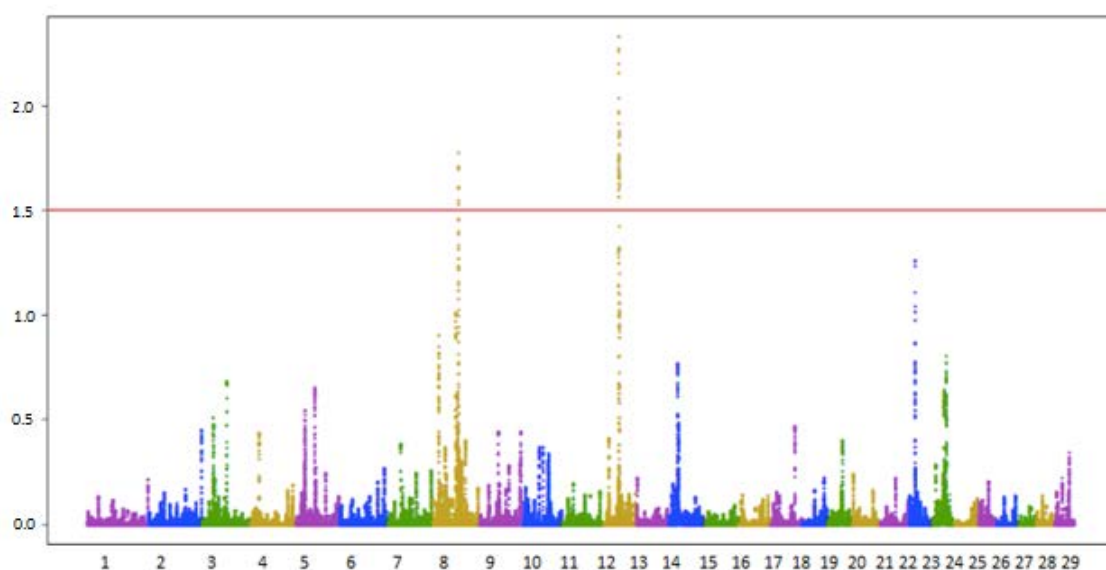


Figura 4. Manhattan plot para altura ao sobreano. Proporção de variância genética explicada por janelas de 50 SNPs adjacentes (eixo y) por cromossomo (eixo x).

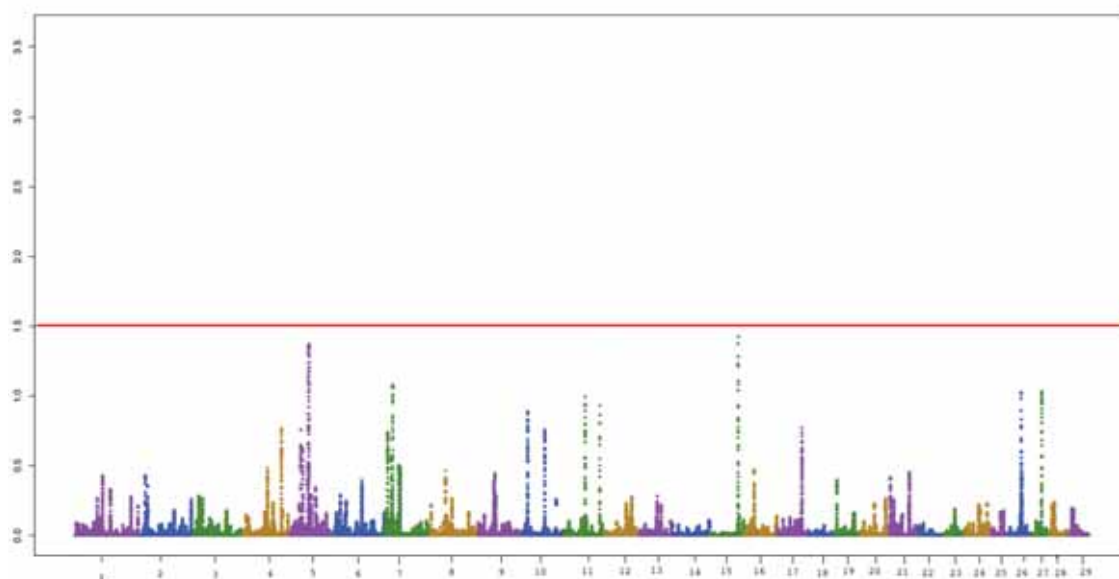


Figura 5. Manhattan plot para peso da vaca. Proporção de variância genética explicada por janelas de 50 SNPs adjacentes (eixo y) por cromossomo (eixo x).

Praticamente todas as características apresentaram SNPs que explicam mais que 1,5% da variância genética aditiva. Foram encontrados SNPs nos cromossomos 14 para PN; 5 e 29 para GND; 11 e 8 para GDS e 12 para ALTS. PV não apresentou nenhum SNP que explicasse mais que 1,5% da variância genética.

Nas Tabelas 2, 3, 4 e 5 estão descritos os resultados dos genes encontrados, com base no cromossomo e posição, numa janela de 50 SNPs que explicam mais que 1,5% da variância genética aditiva para PN, GND, GDS e ALTS, respectivamente.

Tabela 2. Identificação dos genes, cromossomo e posição com base na variância genética explicada por janelas de 50 SNPs para peso ao nascer.

Peso ao nascer				
Cromossomo	Posição	Genes	Posição do gene	% Variância explicada
14	28.561.092 bp – 28.788.465 bp	<i>CLVS1</i>	28.628.089 bp	1,97
		<i>ASPH</i>	28.743.178 bp	
	24.565.383 bp – 24.874.608 bp	<i>XKR4</i>	24.591.834 bp	2,32
		<i>TMEM68</i>	24.729.492 bp	
		<i>TGS1</i>	24.760.029 bp	
		<i>LYN</i>	24.863.226 bp	

Para PN, a janela que explica uma maior porcentagem da variância genética aditiva da característica contém genes que já foram indicados em estudos anteriores. Lindholm-Perry et al. (2011) encontraram SNPs no gene *TMEM68* (*transmembrane protein 8B*) na região intergênica, esse gene é expresso no rúmen, abomaso, intestino e tecido adiposo e possui atividade enzimática e catalisa reações importantes que envolvem proteínas, lipídeos ou outros substratos localizados dentro ou perto de camadas lipídicas. Os genes *TMEM68* e *XKR4* (*XK, Kell blood group complex subunit-related family, member 4*) foram associados com consumo alimentar e ganho médio diário em bovinos. SNPs próximos ao *XKR4* também foram associados com gordura subcutânea (PORTO-NETO et al., 2012) e indicado como candidato para característica de carcaça (RAMAYO-CALDAS et al., 2014) ambos também em bovinos.

O gene *LYN* aparece em região candidata para PN em bovinos da raça Nelore em outros estudos de GWAS (UTSUNOMIYA et al., 2013). Em outra janela próxima, no mesmo cromossomo, o gene *ASPH* foi associado com hipertrofia muscular (PEREZ et al., 2010) e também candidato para característica de carcaça em bovinos (RAMAYO-CALDAS et al., 2014). Os demais genes (*CLVS1* e *TGS1*) não foram descritos para bovinos, mas estão relacionados ao fator de crescimento epidérmico em humanos e em ratos (GRONKE et al., 1989; KATOH et al., 2009). Alguns genes são candidatos para a mesma característica (PN), outros para

características correlacionadas ao PN indicando que alguns genes podem ter efeito pleiotrópico.

Utsunomyia et al. (2013) trabalhando com peso ao nascer em bovinos da raça Nelore encontraram SNPs que explicavam 4,62% da variância genética da característica, localizados no BTA14. Essa região também foi apontada pelos autores por ser associada com características reprodutivas. Os mesmos destacaram os genes *PLAG1*, *CHCHD7*, *MOS*, *RPS20*, *LYN*, *RDHE2* (SDR16C5) e *PENK*, que também estão associados com altura em humanos e bovinos. O gene *LYN* foi o único gene encontrado neste estudo (associado com o PN) que também foi relatado pelos autores. Alguns trabalhos encontrados na literatura destacam alguns genes localizados nos cromossomos BTA 4, 5 e 9 para peso ao nascer (DAVIS et al., 1998; MACHADO et al., 2003; SNELLING et al., 2010; KUKUSHKIN et al., 2012) que não foram identificados como importantes neste trabalho.

Tabela 3. Identificação dos genes, cromossomo e posição com base na variância genética explicada por janelas de 50 SNPs para ganho do nascimento à desmama.

Ganho do nascimento à desmama				
Cromossomo	Posição	Genes	Posição do gene	% Variância explicada
5	51.972.554 bp – 52.329.387 bp	<i>FAM19A2</i>	52.070.930	1,78
		<i>LOC101903699</i>	52.137.731	
29	26.803.260 bp – 27.160.083 bp	<i>LOC506317</i>	26.803.675 bp	1,55
		<i>OR8D4</i>	26.828.485 bp	
		<i>OR4D5</i>	26.844.493 bp	
		<i>LOC787418</i>	28.852.738 bp	
		<i>LOC790885</i>	26.859.818 bp	
		<i>LOC787455</i>	26.865.178 bp	
		<i>LOC532517</i>	26.877.046 bp	
		<i>LOC781760</i>	26.888.420 bp	
		<i>LOC781804</i>	26.909.216 bp	
		<i>LOC526286</i>	26.922.318 bp	
		<i>LOC100298846</i>	26.937.874 bp	
		<i>LOC100337086</i>	26.948.578 bp	
		<i>LOC506981</i>	26.961.067 bp	
		<i>LOC100300434</i>	26.970.713 bp	
		<i>LOC510293</i>	26.987.613 bp	
		<i>LOC522385</i>	27.002.269 bp	
		<i>OR10S1</i>	27.016.375 bp	
		<i>LOC100299320</i>	27.028.307 bp	
		<i>LOC100336852</i>	27.048.267 bp	
		<i>LOC100299628</i>	27.070.128 bp	
		<i>LOC100336852</i>	27.080.721 bp	
		<i>LOC100301071</i>	27.080.714 bp	
		<i>LOC782288</i>	27.101.287 bp	
		<i>LOC782248</i>	27.118.244 bp	
		<i>LOC782216</i>	27.132.091 bp	
		<i>LOC782366</i>	27.150.572 bp	

Tabela 4. Identificação dos genes, cromossomo e posição com base na variância genética explicada por janelas de 50 SNPs para ganho da desmama ao sobreano.

Ganho da desmama ao sobreano				
Cromossomo	Posição	Genes	Posição do gene	% Variância explicada
11	4.676.595 bp – 5.104.110 bp	REG3G	4.887.910 bp	2,03

Nas análises de GND o gene *FAM19A2* (*family with sequence similarity 19*) foi encontrado no BTA5 e está associado, em humanos, com índice de massa corpórea e peso (COMUZZIE et al., 2012), mostrando que há evidências de que ele participe no desempenho e crescimento corporal em outras espécies. Ainda para GND, a segunda janela que mais explica a variância genética aditiva, contém genes com as iniciais LOC, que são genes de função incerta, não descritos ainda para bovinos, porém encontrados em outras espécies. Esses e os demais genes (*OR8D4* (*olfactory receptor, family 8, subfamily D, member 4*), *OR4D5* (*olfactory receptor, family 4, subfamily D, member 5*) e *OR10S1* (*olfactory receptor, family 10, subfamily S, member 1*)), que são receptores olfativos, foram localizados no BTA29. Em estudo com camundongos, observou-se que alguns genes de receptores olfativos apresentaram altos níveis de expressão no duodeno quando os animais são submetidos a dietas ricas em ácidos graxos, levando à obesidade, que leva ao ganho de peso (PRIMEAUX et al., 2012).

Nas análises de associação de GDS, o gene *REG3G* localizado no BTA11 foi apontado. Possui função de homeostase no jejuno e foi sugerido que o gene atua na renovação das células intestinais em camundongos (EVERARD et al., 2014). A mais eficiente renovação do epitélio intestinal propicia melhor absorção de nutrientes e, como consequência, melhor ganho de peso.

Buzanskas et al. (2014) trabalhando com animais da raça Canchim e estudando características de crescimento, entre elas peso à desmama e peso ao sobreano, encontraram SNPs associados ao peso à desmama no BTA 4, 6 e 11 e para o peso ao sobreano nos no BTA 7, 22, 25 e 27. Resultados divergentes podem

ser explicados devido às variações alélicas nas diferentes raças e pelas diferentes metodologias empregadas em cada estudo, que podem superestimar ou subestimar os efeitos de QTLs e dos SNPS.

Tabela 5. Identificação dos genes, cromossomo e posição com base na variância genética explicada por janelas de 50 SNPs para altura ao sobreano.

Altura ao sobreano				
Cromossomo	Posição	Genes	Posição do gene	% Variância explicada
8	60.325.913 bp - 60.771.025 bp	<i>GBA2</i>	60.322.327 bp	1,77
		<i>RGP1</i>	60.330.890 bp	
		<i>MSMP</i>	60.332.202 bp	
		<i>LOC101904249</i>	60.363.561 bp	
		<i>NPR2</i>	60.373.515 bp	
		<i>SPAG8</i>	60.387.502 bp	
		<i>HINT2</i>	60.392.232 bp	
		<i>FAM221B</i>	60.401.613 bp	
		<i>TMEM8B</i>	60.427.415 bp	
		<i>LOC529284</i>	60.444.037 bp	
		<i>LOC784594</i>	60.468.378 bp	
		<i>LOC618717</i>	60.483.959 bp	
		<i>LOC615852</i>	60.493.278 bp	
		<i>LOC784434</i>	60.510.960 bp	
		<i>LOC784343</i>	60.519.845 bp	
		<i>LOC618828</i>	60.530.635 bp	
		<i>LOC100337274</i>	60.532.506 bp	
		<i>LOC506202</i>	60.546.552 bp	
		<i>LOC784185</i>	60.555.802 bp	
		<i>LOC784108</i>	60.562.548 bp	
		<i>HRCT1</i>	60.593.776 bp	
		<i>OR2S2</i>	60.634.949 bp	
		<i>LOC100299372</i>	60.645.181 bp	
		<i>LOC523083</i>	60.653.587 bp	
		<i>LOC532403</i>	60.662.837 bp	
		<i>LOC504766</i>	60.669.167 bp	
		<i>LOC613441</i>	60.682.311 bp	
		<i>LOC783787</i>	60.694.760 bp	
		<i>RECK</i>	60.706.731 bp	
12	45.929.754 bp - 46.319.826 bp	-	-	1,88
	43.417.321 bp - 43.760.894 bp	-	-	2,33

Para ALTS foram descritos vinte e nove genes localizados no BTA8. Dois SNPs se destacaram no BTA12, onde o marcador explicou 1,88% e 2,33% da variância genética aditiva, porém não há ainda descrição de nenhum gene nessas posições. O gene *GBA2* (*glucosidase, beta*) juntamente com as glicoproteínas e glicosaminoglicanos, contribuem para a cobertura das superfícies celulares das células neurais, atuando no desenvolvimento do cérebro (KOLTER, 2012). O *RGP1* (*retrograde golgi transport homolog*) é associado às GTPases que são reguladoras de tráfico de membrana e direciona o transporte de proteínas através das vias secretoras e endolíticas. Mutações no gene *RGP1* levam a uma desestabilização no transporte da manose (carboidrato) (PUSAPATI et al., 2012). As funções moleculares e biológicas dos genes *MSMP*, *FAM221B* e *HRCT1* não foram encontradas na literatura.

O gene *NPR2* (*natriuretic peptide receptor B*) é um regulador importante do crescimento esquelético. Nos seres humanos, a perda de função ou mutações no gene *NPR2* causam displasias esqueléticas do tipo Maroteaux (AMDM), que causam baixa estatura desproporcional. Seres humanos com AMDM nascem com tamanho normal, onde o crescimento anormal se torna aparente após o nascimento (OLNEY et al., 2005).

O *SPAG8* (*sperm associated antigen 8*) é uma proteína específica do testículo, produzido durante a diferenciação das células germinativas do sexo masculino. A espermatogênese é um processo complexo que envolve células de divisão mitóticas e meióticas e o *SPAG8* é regulador da espermatogênese e está presente em todas as fases da mesma (WU et al., 2010). *HINT2* (*histidine triad nucleotide binding protein 2*) é uma proteína mitocondrial expressa no fígado e no pâncreas. Essa proteína regula positivamente o metabolismo lipídico mitocondrial e a respiração e homeostase da glicose. A ausência do *HINT2* provoca deformidades mitocondriais e uma mudança no padrão de acetilação de proteínas selecionadas (MARTIN et al., 2013).

O *TMEM8B* (*transmembrane protein 8B*), que também foi destacado nas análises de associação com PN no presente estudo, desempenha um papel importante em vários processos biológicos. É encontrado no rúmen dos bovinos e

nos tecidos adiposos e está associado com o consumo alimentar e o ganho de peso em bovinos, pois catalisa reações importantes nas camadas lipídicas (LINDHOLM-PERRY et al., 2011). A *RECK* (*reversion-inducing-cysteine-rich protein with kazal motifs*) é uma glicoproteína de membrana e é expressa em vários tecidos humanos. A *RECK* é inibidora das metaloproteinases, que são uma família de mais de 20 endopeptidases neutras dependentes de zinco (SPAN et al., 2003). O gene *OR2S2* (*olfactory receptor*) é um receptor olfativo e os genes com as iniciais *LOC* são genes com função incerta, assim como os genes associados ao GND. Os genes *TMEM8B*, *XKR4*, *NPR2* e *REG3G* destacados neste estudo, parecem desempenhar papel importante para o crescimento e desenvolvimento de bovinos da raça Nelore.

Diferentemente deste estudo, Bolormaa et al. (2011) detectaram genes associados com a altura pós desmame em bovinos de corte e leite no BTA3. Já Pryce et al. (2011) associando genes que afetam a altura de bovinos de corte e leite com os que afetam a estatura em humanos, encontraram dez genes que afetam as duas espécies. Os autores descreveram três genes localizados no BTA8, não sendo os mesmos apresentados neste estudo.

Não houve genes descritos e associados ao PV que explicam mais que 1,5% da variância genética aditiva da característica.

Muitos trabalhos apresentaram genes associados à características de crescimento em regiões diferentes das apresentadas neste estudo (ALEXANDER et al., 2007; GUTIÉRREZ_GIL et al., 2009; BUZANSKAS et al., 2014), isso pode ser explicado pelo fato da influência genética ser explicada por genes diferentes nas diversas raças. Variações na frequência alélica, desequilíbrio de ligação e cobertura de SNPs do chip na raça podem afetar os resultados. Alguns fatores como a metodologia e o número de animais utilizados pode ser também responsável por essas diferenças.

É de extrema importância a identificação de regiões no genoma que afetam as características econômicas em bovinos, pois o conhecimento dessas regiões poderá auxiliar no processo de seleção destas características em programas de melhoramento genético de animais da raça Nelore.

4. Conclusões

A metodologia ssGBLUP possibilitou identificar regiões cromossômicas associadas com peso ao nascimento, ganhos do nascimento à desmama e da desmama ao sobreano e altura ao sobreano. As regiões identificadas neste estudo poderão auxiliar no processo de seleção destas características, já contempladas no programa de avaliação genética da raça Nelore. Os genes *TMEM68*; *XKR4*; *NPR2* e *REG3G* fazem parte de processos biológicos e funções moleculares importantes na manutenção do organismo e desenvolvimento corporal, sendo genes candidatos para as características estudadas.

5. Referências Bibliográficas

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.

ALEXANDER, L. J.; GEARY, T. W.; SNELLING, W. M.; MACNEIL, M. D. Quantitative trait loci with additive effects on growth and carcass traits in a Wagyu-Limousin F2 population. **Animal Genetics**, v. 38, p. 413-416, 2007.

BALDI, F.; ALBUQUERQUE, L. G.; ALENCAR, M. M. Random regression models on Legendre polynomials to estimate genetic parameters for weights from birth to adult age in Canchim cattle. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 127, p. 289-299, 2010.

BARTON, A.; EYRE, S.; KE, X.; HINKS, A.; BOWES, J.; FLYNN, E.; MARTIN, P.; YEAR C.; BIRAC C.; WILSON, A. G.; MORGAN, A. W.; EMERY, P.; STEER, S.; HOCKING, L. J.; REID, D. M.; HARRISON, P.; WORDSWORTH, P.; THOMSON, W.; WORTHINGTON, J. Identification of AF4/FMR2 family, member 3 (AFF3) as a novel rheumatoid arthritis susceptibility locus and confirmation of two further pan-

autoimmune susceptibility genes. **Human Molecular Genetics**, v. 18, p. 2518–2522, 2009.

BODDICKER, N.; WAIDE, E.; ROWLAND, R.; LUNNEY, J.; GARRICK, D.; REECY, J.; DEKKERS, J. Evidence for a major QTL associated with host response to porcine reproductive and respiratory syndrome virus challenge. **Journal of Animal Science**, v. 90, p. 1733-1746, 2012.

BOLIGON, A. A.; ALBUQUERQUE, L. G.; MERCADANTE, M. E. Z.; LÔBO, R. B. Herdabilidades e correlações entre pesos do nascimento à idade adulta em rebanhos da raça Nelore. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.38, p.2320-2326, 2009.

BOLORMAA, S.; HAYES, B. J.; SAVIN, K.; HAWKEN, R.; BARENDSE, W.; ARTHUR, P. F.; HERD, R. M.; GODDARD, M. E. Genome-wide association studies for feedlot and growth traits in cattle. **Journal of Animal Science**, v. 89, p. 1684-1697, 2011.

BUZANSKAS, M. E.; GROSSI, D. A.; VENTURA, R. V.; SCHENKEL, F.S.; SARGOLZAEI, M.; MEIRELLES, S. L. C.; MOKRY, F. B.; HIGA, R. H.; MUDADU, M. A.; SILVA, M. V. G. B.; NICIURA, S. C. M.; TORRES JÚNIOR, R.A.A.; ALENCAR, M.M.; REGITANO, L. C. A.; MUNARI, D. P. Genome-wide association for growth traits in Canchim beef cattle. *Plos One*, v. 9, p. e94802, 2014.

CASAS, E.; SHACKELFORD, S. D.; KEELE, J. W.; STONE, R. T.; KAPPES, S. M.; KOOHMARAIE, M. Quantitative trait loci affecting growth and carcass composition of cattle segregating alternate forms of myostatin. **Journal of Animal Science**, v. 78, p. 560-569, 2000.

COMUZZIE, A. G.; COLE, S. A.; LASTON, S. L.; VORUGANTI, V. S.; HAACK, K.; GIBBS, R. A. e BUTTE, N. F. Novel genetic loci identified for the pathophysiology of childhood obesity in the hispanic population. **PloS ONE**, v. 7, 2012.

DAVIS, G. P.; HETZEL, D. J. S.; CORBET, N. J.; SCACHERI, S.; LOWDEN, S.; RENAUD, J.; MAYNE, C.; STEVENSON, R.; MOORE, S. S. e BYRNE, K. The mapping of quantitative trait loci for birth weight in a tropical beef herd. **Proceedings...** 6th World Congress for Genetic Applied to Livestock Production, v. 26, p. 441-444, 1998.

EVERARD, A.; LAZAREVIC, V.; GAIA, N.; JOHANSSON, M.; STAHLMAN, M.; BACKHED, F.; DELZENNE, N. M.; SCHRENZEL, J.; FRANÇOIS, P. e CANI, P. D. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. **Multidisciplinary Journal of Microbial Ecology**, v. 8, p. 2116-2130, 2014.

FERRAZ FILHO, P. B.; RAMOS, A. A.; SILVA, L. O. C.; SOUZA, J. C.; ALENCAR, M. M.; MALHADO, C. H. M. Tendência Genética dos Efeitos Direto e Materno sobre os Pesos à Desmama e Pós-Desmama de Bovinos da Raça Tabapuã no Brasil. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.31, p.635-640, 2002.

FRIZZAS, O. G.; GROSSI, D. A.; BUZANSKAS, M. E.; PAZ, C. C. P.; BEZERRA, L. A F.; LÔBO, R. B.; OLIVEIRA, J. A.; MUNARI, D. P. Heritability estimates and genetic correlations for body weight and scrotal circumference adjusted to 12 and 18 months of age for male Nelore cattle. **Animal**, v. 3, p. 347-351, 2009.

GRONKE, R. S.; VANDUSEN, W. J.; GARSKY, V. M.; JACOBS, J. W.; SARDANA, M. K.; STERN, A. M. e FRIEDMAN, P. A. Aspartyl beta hydroxylase: in vitro hydroxylation of a synthetic peptide based on the structure of the first growth factor-like domain of human factor IX. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 86, p. 3609-3613, 1989.

GUTIÉRREZ-GIL, B.; WILLIAMS, J. L.; HOMER, D.; BURTON, D.; HALEY, C. S.; WIENER, P. Search for quantitative trait loci affecting growth and carcass traits in a cross population of beef and dairy cattle. **Journal of Animal Science**, v. 87, p. 24-36, 2009.

HAO, J. J.; GONG, T.; ZHANG, Y.; SHI, Z. Z.; XU, X.; DONG, J. T.; ZHAN, Q. M.; FU, S. B.; WANG, M. R. Characterization of gene rearrangements resulted from genomic structural aberrations in human esophageal squamous cell carcinoma KYSE150 cells. **Gene**, v. 513, p. 196-201, 2013.

KATOH, Y.; RITTER, B.; GAFFRY, T.; BLONDEAU, F.; HÖNING, S.; MCPHERSON, P. S. The Clavesin Family, Neuron-specific lipid- and clathrin-binding sec14 proteins regulating lysosomal morphology. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 284, p. 27646-27654, 2009.

KNEELAND, J.; LI C.; BASARAB, J.; SNELLING, W. M.; BENKEL B.; MURDOCH, B.; HANSEN, C.; MOORE, S. S. Identification and fine mapping of quantitative trait loci for growth traits on bovine chromosomes 2, 6, 14, 19, 21, and 23 within one commercial line of *Bos taurus*. **Journal of Animal Science**, v. 82, p. 3405–3414, 2004.

KOLTER, T. A Review Article: Ganglioside Biochemistry. **International Scholarly Research Network**, v. 2012, 36 pages, 2012.

KUKUSHKIN, N. V; EASTHOPE, I. S.; ALONZI, D. S.; BUTTERS, T. D. Restricted processing of glycans by endomannosidase in mammalian cells. **Glycobiology**, v. 22, p. 1282–1288, 2012.

LINDHOLM-PERRY, A. K.; SEXTEN, A. K.; KUEHN, L. A.; SMITH, T. P. L.; KING, D. A.; SHACKELFORD, S. D.; WHEELER, T. L.; FERRELL, C. L.; JENKINS, T. G.; SNELLING, W. M.; FREETLY, H. C. Association, effects and validation of polymorphisms within the NCAPG – LCORL locus located on BTA6 with feed intake, gain, meat and carcass traits in beef cattle. **BMC Genetics**, v. 12, p. 103, 2011.

MACHADO, M. B. B.; ALENCAR, M. M.; PEREIRA, A. P.; OLIVEIRA, H. N.; CASAS, E.; COUTINHO, L. L.; REGITANO, L. C. A. QTL affecting body weight in a candidate

region of cattle chromosome 5. **Genetics and Molecular Biology**, v. 26, p. 259–265, 2003.

MALTECCA, C.; WEIGEL, K. A.; KHATIB, H.; COWAN, M.; BAGNATO, A. Whole-genome scan for quantitative trait loci associated with birth weight, gestation length and passive immune transfer in a Holstein x Jersey crossbred population. **Animal Genetics**, v. 40, p. 27-34, 2009.

MARTIN, J.; MAURHOFER, O.; BELLANCE, N.; BENARD, G.; GRABER, F.; HAHN, D.; GALINIER, A.; HORA, C.; GUPTA, A.; FERRAND, G.; HOPPELER, H.; ROSSIGNOL, R.; DUFOUR, J.; ST-PIERRE, M. V. Disruption of the histidine triad nucleotide-binding *hint2* gene in mice affects glycemic control and mitochondrial function. **Hepatology**, v. 57, p. 2037-2048, 2013.

McCLURE, M. C.; MORSCI, N. S.; SCHNABEL, R. D.; KIM, J. W.; YAO, P.; ROLF, M. M.; MCKAY, S. D.; GREGG, S.J.; CHAPPLE, R. H.; NORTHCUTT, S. L.; TAYLOR, J. F. A genome scan for quantitative trait, loci influencing carcass, post-natal growth and reproductive traits in commercial Angus cattle. **Animal Genetics**, v. 41, p. 597-607, 2010.

MÉNISSIER, F.; FOULLEY, J. L. Present Situation of Calving Problems in the EEC: Incidence of Calving Difficulties and Early Calf Mortality in Beef Herds. **Veterinary Medicine and Animal Science**, v. 4, p. 30-85, 1979.

MISZTAL, I. (2012).

<http://nce.ads.uga.edu/wiki/lib/exe/fetch.php?media=blupf90.pdf>. Acesso em Dez/2014.

OLNEY, R. C.; BÜKÜLMEZ, H.; BARTELS, C. F.; PRICKETT, T. C. R.; ESPINER, E. A.; POTTER, L. R.; WARMAN, M. L. Heterozygous Mutations in Natriuretic Peptide Receptor-B (NPR2) Are Associated with Short Stature. **The Journal of Clinic Endocrinology and Metabolism**, v. 91, p. 1229-1232, 2005.

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

PORTO-NETO, L. R.; BUNCH, R. J.; HARRISON, B. E. e BARENDSE, W. Variation in the XKR4 gene was significantly associated with subcutaneous rump fat thickness in indicine and composite cattle. **Animal Genetics**, v. 43, p. 785-789, 2012.

PRIMEAUX, S. D.; BRAYMER, H. D. e BRAY, G. A. High fat diet differentially regulates the expression of olfactory receptors in the duodenum of obesity-prone and obesity-resistant rats. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 58, p. 72-78, 2012.

PRYCE, J. E.; HAYES, B. J.; BOLORMAA, S.; GODDARD, M. E. Polymorphic regions affecting human height also control stature in cattle. **Genetics**, v. 187, p. 981–984, 2011.

PUSAPATI, G. V.; LUCHETTI, G.; PFEFFER, S. R. Ric1-Rgp1 Complex Is a Guanine Nucleotide Exchange Factor for the Late Golgi Rab6A GTPase and an Effector of the Medial Golgi Rab33B GTPase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 287, p. 42129-42137, 2012.

RAMAYO-CALDAS, Y.; BALLESTER, M.; FORTES, M. R. S.; ESTEVE-CODINA, A.; CASTELLÓ, A.; NOGUERA, J. L.; FERNÁNDEZ, A. I.; PÉREZ-ENCISO, M.; REVERTER, A. e FOLCH, J. M. From SNP co-association to RNA co-expression: Novel insights into gene networks for intramuscular fatty acid composition in porcine. **BMC Genomics**, v. 15, p. 232-246, 2014.

SCHROOTEN, C.; BOVENHUIS, H.; COPPIETERS, W.; VAN ARENDONK, J. A.

Whole genome scan to detect quantitative trait loci for conformation and functional traits in dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v. 83, p. 795-806, 2000.

SNELLING, W. M.; ALLAN, M. F.; KEELE, J. W.; KUEHN, L. A.; MCDANELO, T.; SMITH, T. P. L.; SONSTEGARD, T. S.; THALLMAN, R. M.; BENNETT, G. L. Genome-wide association study of growth in crossbred beef cattle. **Journal of Animal Science**, v. 88, p. 837–848, 2010.

SPAN, P. N.; SWEEP, C. G. J.; MANDERS, P.; BEEX, L. V. A. M.; LEPPERT, D.; LINDBERG, R. L. P. Matrix Metalloproteinase Inhibitor Reversion-Inducing Cysteine-Rich Protein with Kazal Motifs. **Cancer**, v. 97, p. 2710-2715, 2003.

UTSUNOMIYA, Y. T.; CARMO, A. S.; CARVALHEIRO, R.; NEVES, H. R.; MATOS, M. A. C.; ZAVAREZ, L. B.; O'BRIEN, A. M. P.; SÖLKNER, J.; MCEWAN, J. C.; COLE, J. B.; VANTASSEL, C. P.; SCHENKEL, F. S.; SILVA, M. V. G. B.; PORTO NETO, L. R.; SONSTEGARD, T. S.; GARCIA, J. F. Genome-wide association study for birth weight in Nellore cattle points to previously described orthologous genes affecting human and bovine height. **BMC Genetics**, v. 14, p. 52, 2013.

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

VIGNAL, A.; MILAN, D.; SANCRISTOBAL, M.; EGGEN, A. A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. **Genetics Selection Evolution**, v. 34, p. 275-305, 2002.

WANG, H.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; FERNANDO, R. L.; VITEZICA, Z.; OKIMOTO, R.; WING, T.; HAWKEN, R.; MUIR, W. M. Genome wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes in a single-step (ssGWAS) for 6 week body weight in broiler chickens. **Frontiers in Genetics**, v. 5, p. 134, 2014.

WANG, H.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; MUIR, W. M. Genome- Wide

association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. **Genetic Research**, v. 94, p. 73-83, 2012.

WU, H.; CHEN, Y.; MIAO, S.; ZHANG, C.; ZONG, S.; KOIDE, S. S. e WANG, L. Sperm associated antigen 8 (SPAG8), a novel regulator of activator of CREM in testis during spermatogenesis. **Febs Letters**, v. 584, p. 2807-2815, 2010.

ZHANG, H.; WANG, Z.; WANG, S.; LI, H. Progress of genome wide association study in domestic animals. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v.3, p. 26, 2012.