

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

**SELEÇÃO GENÔMICA PARA CARACTERÍSTICAS DE
CARÇA EM BOVINOS DA RAÇA NELORE**

Gerardo Alves Fernandes Júnior

Zootecnista

2015

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

**SELEÇÃO GENÔMICA PARA CARACTERÍSTICAS DE
CARÇA EM BOVINOS DA RAÇA NELORE**

Gerardo Alves Fernandes Júnior

Orientadora: Dra. **Lucia Galvão de Albuquerque**

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

2015

Fernandes Júnior, Gerardo Alves
F363s Seleção genômica para características de carcaça em bovinos da
raça Nelore / Gerardo Alves Fernandes Júnior. -- Jaboticabal, 2015
xii, 71 p. ; 28 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias, 2015

Orientadora: Lucia Galvão de Albuquerque

Banca examinadora: Humberto Tonhati, Roberto Carvalheiro,
Ricardo Vieira Ventura, Marcos Vinícius Gualberto Barbosa da Silva
Bibliografia

1. Bovinos de corte. 2. GEBV. 3. Seleção assistida por
marcadores. 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

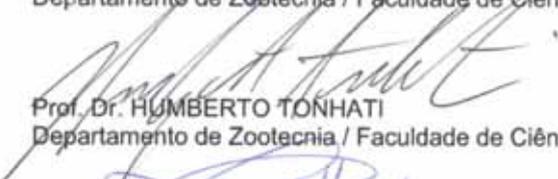
TÍTULO: SELEÇÃO GENÔMICA PARA CARACTERÍSTICAS DE CARÇAÇA EM BOVINOS DA RAÇA NELORE

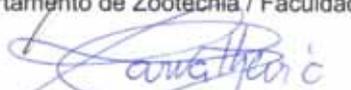
AUTOR: GERARDO ALVES FERNANDES JÚNIOR

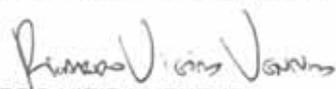
ORIENTADORA: Profa. Dra. LUCIA GALVAO DE ALBUQUERQUE

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


Profa. Dra. LUCIA GALVAO DE ALBUQUERQUE
Departamento de Zootecnia / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal


Prof. Dr. HUMBERTO TONHATI
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


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


Prof. Dr. MARCOS VINÍCIUS GUALBERTO BARBOSA DA SILVA
Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária / Juiz de Fora/MG

Data da realização: 24 de fevereiro de 2015.

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

GERARDO ALVES FERNANDES JÚNIOR nasceu em 09 de dezembro de 1985, na cidade de Ipu – CE, filho de Gerardo Alves Fernandes e Angelita Severiano de Abreu Fernandes. Iniciou em agosto de 2004 o curso de graduação em Zootecnia na Universidade Estadual Vale do Acaraú – UVA, obtendo o título de Zootecnista em janeiro de 2009. Em março de 2009 ingressou no programa de Pós-Graduação em Zootecnia na Universidade Federal do Ceará – UFC, como bolsista da Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico – FUNCAP, obtendo o grau de Mestre em Zootecnia – Produção e Melhoramento Animal em 17 de dezembro de 2010, sob orientação do Dr. Raimundo Nonato Braga Lôbo. Em março de 2011, ingressou no programa de Pós-Graduação em Genética e Melhoramento Animal na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, campus de Jaboticabal – SP, como bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, sob orientação da Profa. Dra. Lucia Galvão de Albuquerque. Realizou estágio de doutorado sanduíche no exterior no período de julho de 2013 a julho de 2014 na University of Wisconsin, WI, EUA, como bolsista CAPES do Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior, sob orientação do Dr. Guilherme Jordão de Magalhães Rosa.

“No que diz respeito ao desempenho, ao compromisso, ao esforço, à dedicação, não existe meio termo. Ou você faz uma coisa bem feita ou não faz”

Ayrton Senna

*“A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original”*

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, GERARDO ALVES FERNANDES e ANGELITA SEVERIANO DE ABREU FERNANDES, pelo amor incondicional a mim dedicado sempre, e por serem os responsáveis pela minha maior formação, meu caráter. Não há palavra capaz de descrever o tamanho do amor e da admiração que sinto por vocês.

Ao meu irmão, ANASTÁCIO NETO, e meus queridos sobrinhos, VITÓRIA e VINÍCIUS, pelo carinho, confiança e amizade em todos os momentos.

E, claro, dedico a Ela, minha amada esposa, MARIA NEIRES, pelo amor, companheirismo, amizade, dedicação... e por ter se tornado indispensável à minha felicidade.

Agradeço a Deus por ter colocado pessoas tão especiais na minha vida

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela minha vida, pela família fantástica que me concedeu e, principalmente, por estar sempre comigo iluminando meu caminho.

À minha família por me oferecer condições para que eu pudesse estudar e me tornar mestre e doutor. Assim como a minha esposa, Maria Neíres, por compartilhar cada momento de alegria e de angústia nesses últimos anos.

À Professora Lucia pela amizade, pelos ensinamentos transmitidos e pelas oportunidades de crescimento pessoal e profissional a mim oferecidas. E também, aos Professores Roberto e Fernando pela valiosa ajuda no desenvolvimento desse trabalho.

Ao Dr. Guilherme Rosa pela amizade e pelas inúmeras discussões e sugestões acerca de seleção genômica, que, certamente, foram determinantes para o meu aprendizado e desenvolvimento deste trabalho. Agradeço, também, a colaboração do Dr. Bruno Valente e do Dr. Francisco Peñagaricano.

Aos membros da banca, Prof. Dr. Humberto Tonhati, Prof. Dr. Roberto Carvalheiro, Prof. Dr. Ricardo Vieira Ventura e Prof. Dr. Marcos Vinícius Gualberto Barbosa da Silva pelas valiosas sugestões para a melhoria do trabalho.

A todos os meus amigos e companheiros que encontrei na cidade de Madison e na UW pela calorosa acolhida no período longe de casa. Em especial, deixo meu abraço de agradecimento à Angelina, Mariana, Valentina, Letícia, Adriana, Bruno, Francisco, Renato, Rodrigo, Vera, Tom, Keiinch, Rostam e Chen. E, também, a todos os meus amigos e colegas da “salinha” e da FCAV/UNESP, Diogo, Daniel, Luis, Luciana, Raphael, Willian, Thaise, Daniele, Fábio, Natália, Fabrícia, Medeiros, Ana Paula, Espigolan, Tonussi, Raul, Francisco, Arione, Denise, Rodrigo... e muitos outros. Obrigado a todos por fazerem parte da minha história.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, por me agradecer com a concessão da bolsa de estudos e tornar esse sonho possível. (Processo: PDSE 3861/13-9). À FAPESP pelo apoio financeiro. Processo 2009/16118-5.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais	1
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Revisão de literatura	4
1.1.1 Seleção genômica	4
1.1.2 Associação genômica ampla	10
1.2 Objetivos	13
1.2.1 Objetivo geral	13
1.2.2 Objetivos específicos	13
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	14
CAPÍTULO 2 – Acurácia de predição dos valores genômicos para características de carcaça em bovinos da raça Nelore	25
1. INTRODUÇÃO	26
2. MATERIAL E MÉTODOS	28
2.1 Arquivo de dados fenotípicos e genotípicos	28
2.2 Obtenção das variáveis resposta utilizadas nas predições genômicas	30
2.3 Predições genômicas	31
2.4 Critérios de comparação dos modelos	33
2.5 Avaliação do grau de parentesco entre os animais da população de treinamento e validação	33
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
4. CONCLUSÕES	42
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
CAPÍTULO 3 – Estudo de associação genômica ampla para características de carcaça em bovinos da raça Nelore utilizando um modelo poligênico-genômico	47
1. INTRODUÇÃO	49
2. MATERIAL E MÉTODOS	50
2.1 Banco de dados fenotípicos e genotípicos	50
2.2 Análises estatísticas	52
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	55
4. CONCLUSÕES	62
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
CAPÍTULO 4 – Considerações finais	70

SELEÇÃO GENÔMICA PARA CARACTERÍSTICAS DE CARÇAÇA EM BOVINOS DA RAÇA NELORE

RESUMO – Características economicamente importantes, como as características de carcaça, medidas *post mortem*, não vem sendo incluídas nos programas de melhoramento da raça Nelore devido, dentre outros fatores, aos altos custos e dificuldade de mensuração. Com a genômica, torna-se possível a seleção dos animais sem a necessidade de mensuração de seus próprios fenótipos e/ou de seus parentes, e tem-se, também, a possibilidade da realização da busca por genes ou regiões cromossômicas envolvidas com a expressão das características, por meio do estudo de associação genômica ampla (GWAS). Objetivou-se com o presente trabalho comparar diferentes modelos quanto à habilidade de predição de valores genéticos genômicos (GEBVs), e realizar um estudo de associação genômica ampla para as características: peso de carcaça quente, área de olho de lombo e espessura de gordura subcutânea, visando trazer subsídios para a incorporação da informação genômica nas avaliações genéticas de bovinos de corte no Brasil. Foram utilizados dados fenotípicos e genotípicos de 1.756 animais machos da raça Nelore. Os animais foram genotipados com um painel de alta densidade com 777.962 SNPs. Os GEBVs foram preditos utilizando três modelos: Regressão de cumeeira – (Bayesian Ridge Regression – BRR), BayesC (BC) e Lasso Bayesiano – (Bayesian Lasso - BL) e dois tipos de variáveis resposta: o valor genético tradicional e o fenótipo corrigido para os efeitos fixos. A implementação da GWAS foi realizada através da aplicação de um modelo poligênico-genômico, que considerou, simultaneamente, todas as informações disponíveis (fenótipos, pedigree e SNPs) por meio de um processo que combina a matriz de parentesco aditivo com a matriz de parentesco genômico. No geral, foi verificado que as predições genômicas sofreram influência da herdabilidade das características e do tipo de pseudo-fenótipo utilizado, sendo a medida fenotípica ajustada para os efeitos fixos a variável resposta mais adequada para se realizar as estimativas dos efeitos dos SNPs e GEBVs. Foi verificado, também, que os métodos BRR, BC e BL podem ser utilizados nas predições dos efeitos dos marcadores, obtendo-se, praticamente, a mesma acurácia de predição. No estudo de associação genômica ampla, foram identificadas algumas regiões cromossômicas polimórficas que podem estar associadas com a expressão das características analisadas. As

regiões identificadas ajudam no entendimento do controle genético destas características e poderão contribuir para a inclusão das mesmas no processo de seleção dos animais. Os resultados do presente estudo mostraram que a seleção assistida por marcadores pode ser viável para a melhoria das características de carcaça em bovinos da raça Nelore.

Palavras-chave: bovinos de corte, GEBV, seleção assistida por marcadores

GENOMIC SELECTION FOR CARCASS TRAITS IN NELORE CATTLE

ABSTRACT – Economic relevant traits as carcass, measured after slaughter, are not included in the animal breeding program of Nelore breed due to the difficult and high cost to measure. With the advent of genomic selection, it is possible to select animals without the need of recording phenotypic performance of its own or from close relatives, and there is also the possibility of investigating genes or chromosome regions affecting the expression of traits using genome-wide association study (GWAS). The aim of this study was to compare different models on the predictive ability of genomic breeding values (GEBVs), and to perform a GWAS for the following traits: hot carcass weight, rib eye area, and backfat thickness, in order to contribute to the incorporation of genomic information into the genetic evaluation of beef cattle in Brazil. Genotypic and phenotypic information of 1,756 Nelore bulls were used in the analysis. Genotypes were generated based on a panel with 777.962 SNPs. The GEBVs were predicted using three models: Bayesian Ridge Regression (BRR), BayesC (BC) e Bayesian Lasso (BL), and two types of response variables: estimated breeding value and adjusted phenotypes for the fixed effects. GWAS was performed using the single-step approach which combines all available phenotypic, pedigree and genomic information adjusting a polygenic-genomic model. In general, it was verified that heritability and response variable affected the genomic predictions, where the adjusted phenotype was the most appropriate response variable to perform SNPs estimates. It was also observed that the predictive abilities were similar among the methods (BRR, BC and BL). GWAS study detected potential genome regions that may be affecting the phenotypes. These regions can contribute to understand the genetic control of these traits and can be useful to include them into the genetic process for selecting the animals. The results showed that marker assisted selection is feasible to improve carcass traits in Nelore cattle.

Keywords: beef cattle, GEBV, marker assisted selection

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais

1. INTRODUÇÃO

A raça de maior destaque na bovinocultura de corte brasileira é a Nelore. A alta rusticidade e adaptabilidade ao sistema de criação no Brasil, que é, predominantemente, a pasto, aliado aos crescentes índices de produtividade, são fatores importantes na disseminação desta raça nas diversas regiões do país. De acordo com a Associação Brasileira dos Criadores de Zebu (ABCZ), o Brasil tem cerca de 200 milhões de cabeças de bovinos. Destes, por volta de 80 % tem contribuições de animais zebuínos, sendo que, a raça com maior número de animais é a Nelore, representando em torno de 80 % do rebanho de corte brasileiro, entre animais puros e cruzados. Segundo Carvalheiro (2014), existem, hoje, por volta de 10 programas de melhoramento genético para a raça Nelore atuando paralelamente no Brasil e, juntos, estes programas controlam cerca de 500 mil vacas por ano.

Devido a grande importância da raça Nelore para o Brasil e, também, para o mercado mundial de carne bovina (LOBATO et al., 2014), é importante nos programas de melhoramento genético buscar a seleção de animais com maior mérito genético para características de carcaça. Segundo Cundiff (2004), apesar das raças zebuínas (Nelore e Brahman) e suas cruzas com outras raças (Brangus) demonstrarem uma maior adaptação ao meio e resistência a parasitas, produzem carcaças com menor proporção de gordura, menor maciez da carne e menor percentagem de gordura intramuscular que os *Bos taurus*. Além disso, na dinâmica de comercialização dos animais, os produtores são remunerados pelos frigoríficos pelo quilo de carcaça produzido. Os frigoríficos, por sua vez, preferem carcaças com alta relação músculo/osso e com adequado acabamento, características que podem ser estimadas através da área de olho de lombo e da espessura de gordura de cobertura, respectivamente (Hankins e Howe, 1946).

Há evidências que estas características devem responder à seleção, uma vez que estimativas de herbadilidade de moderadas a altas têm sido reportadas para características de carcaça obtidas *post mortem* (CREWS e FRANKE, 1998; ELZO et al., 1998; BURROW et al., 2001; FERRIANI et al., 2006; REZENDE et al., 2009). Isso indica que é possível promover o melhoramento das características de carcaça e carne em raças zebuínas por meio de seleção. No entanto, em geral, bancos de dados com grande número de informações para estas características avaliadas *post mortem* são escassos.

Dentre as dificuldades para a inclusão e avaliação das características de carcaça nos programas de melhoramento de gado de corte, pode ser citado o fato de serem características de expressão tardia e de difícil mensuração. Para medir peso da carcaça, por exemplo, existe a necessidade da implementação de um teste de progênie, uma vez que os candidatos à seleção não podem ser diretamente avaliados, o que aumenta os custos e o intervalo de gerações.

Recentemente, com os avanços nas técnicas de biologia molecular, tem-se proposto a chamada seleção genômica (SG). A SG é realizada com base nos valores genômicos (GEBV – *Genomic Estimated Breeding Values*) preditos a partir de um conjunto muito denso de marcadores genéticos, do tipo polimorfismo de base única (SNP - *Single Nucleotide Polymorphisms*), cobrindo todo o genoma. Com essa tecnologia, torna-se possível a predição do mérito genético dos animais sem a necessidade de se mensurar seus próprios fenótipos ou dos parentes mais próximos (MEUWISSEN et al., 2001).

A SG vem sendo utilizada com bons resultados em países como Estados Unidos, Canadá, Nova Zelândia e Holanda para a avaliação genética de touros jovens para produção de leite (HAYES et al., 2009). Em gado de corte, no geral, as predições genômicas tem sido de baixa acurácia e isso tem limitado seus benefícios. O maior desafio tem sido o de montar uma população de referência suficientemente grande para garantir altas acurácias das predições (BOLORMAA et al., 2013a).

A implementação prática da SG se processa em duas etapas. Começa com a montagem da população de referência (animais com fenótipos e genótipos conhecidos), onde os efeitos dos SNPs são estimados, e culmina na seleção dos animais jovens (animais com genótipos conhecidos) com base apenas nos GEBVs.

Portanto, a escolha correta dos animais candidatos à seleção e, conseqüentemente, o sucesso da seleção genômica, depende das informações presentes na população de referência. Na prática, nem todos os animais são genotipados, desse modo, a definição de quais animais farão parte da população de referência passa a ter importância crucial no processo (BOLIGON et al., 2012).

Uma vez definida a população de referência, a pergunta passa a ser qual a melhor estratégia e/ou metodologia mais adequada para a estimação dos efeitos dos SNPs. Atualmente, a maioria dos estudos nesta área tem sido focada na comparação de metodologias e modelos quanto à habilidade de predição dos GEBVs (HAYES et al., 2009; CALUS, 2010; MEUWISSEN e GODDARD, 2010; SU et al., 2010; GODDARD et al., 2011; BASTIAANSEN et al., 2012; DE LOS CAMPOS et al. 2013; MOROTA et al., 2014). Segundo Weber (2013), é preciso rever os progressos já realizados quanto ao desenvolvimento e implementação da seleção genômica no setor de carne bovina, determinar os fatores que contribuem para a acurácia das predições, e testar a capacidade ou habilidade preditiva dos modelos atualmente disponíveis visando, principalmente, a adequação e análise em grandes populações de referência.

Com as informações presentes na população de referência, também torna-se possível a realização de estudos de associação genômica ampla (GWAS – *Genome-wide Association Study*), na tentativa de se conhecer, mais profundamente, o grau de associação existente entre marcadores e genes e/ou regiões cromossômicas com a expressão fenotípica de características economicamente relevantes. Com a GWAS, busca-se identificar as variantes genéticas de maior efeito sobre a característica de interesse, a fim de utilizá-las nas avaliações genéticas dos animais. Zhang et al. (2012), em trabalho de revisão, mostraram que muitos genes e marcadores afetando características importantes em várias espécies de animais domésticos já foram identificados. Portanto, seja com aplicações de GWAS e/ou de seleção genômica, a tendência é que, cada vez mais, a seleção assistida por marcadores passe a vigorar nos programas de melhoramento genético animal.

1.1 Revisão de literatura

1.1.1 Seleção genômica

A revolução no melhoramento genético de animais e plantas, que vem sendo proporcionada pela adoção da seleção genômica (MEUWISSEN et al., 2001), de forma mais ou menos intensa e com diferentes graus de sucesso, pelos diversos setores produtivos dos animais domésticos (VAN EENENNAAM et al., 2014), não é devida a uma metodologia estatística extraordinária que foi desenvolvida, mas sim, devida a uma poderosa idéia: regredir os fenótipos sobre todos os marcadores disponíveis usando um modelo linear (DE LOS CAMPOS et al., 2013).

Na regressão feita com base em um banco de dados contendo um grande número de animais fenotipados e genotipados (população de referência), estima-se o efeito de substituição alélica para cada marcador. A combinação do genótipo de todos os marcadores com seus respectivos efeitos forma a equação de predição, que por sua vez, pode ser aplicada na seleção dos animais que não tem fenótipos, mas que apresentam informações genóticas (HAYES et al., 2013).

Muitas são as metodologias disponíveis e que podem ser empregadas nas estimativas dos efeitos dos marcadores. Portanto, a escolha do modelo mais apropriado para cada característica em cada população pode ter um impacto direto na acurácia das predições genômicas, e isso depende da distribuição dos efeitos dos QTLs, os quais são desconhecidos (DE LOS CAMPOS et al., 2013). Assim sendo, na abordagem paramétrica os métodos diferem nas suposições acerca das distribuições consideradas *a priori* para os efeitos dos SNPs. No caso da regressão de cumeeira (HOERL e KENNARD, 1970), por exemplo, assume-se que os SNPs são normalmente distribuídos com média zero e uma variância comum, similar ao modelo infinitesimal. Por outro lado, nos métodos Bayesianos as incertezas acerca dos efeitos dos SNPs podem ser modeladas por distintas distribuições *a priori*.

No chamado “alfabeto Bayesiano”, pode-se destacar o grupo de métodos que usam distribuições de densidade com priores conhecidas como “thick tail”, em que se

inclui Bayes A (distribuição t) e Lasso Bayesiano (dupla exponencial) e métodos que utilizam como priores uma mistura de densidades com ponto de massa em zero e alta variância, como Bayes B e Bayes C. Podem ser citadas também, as chamadas “spike-slab priors”. Estas últimas, tratam-se de modelos que utilizam priores que são uma mistura de duas densidades: uma com variância pequena (spike) e outra com variância alta (slab), mas, geralmente, ambas são normais com média zero (DE LOS CAMPOS et al, 2013).

Outros tipos de regressões podem ser utilizadas nas predições genômicas, como: regressão dos quadrados mínimos parciais (PLS - *partial least-squares regression*), regressão dos componentes principais (PCR - *principal component regression*) e LASSO. Porém, segundo De Los Campos et al. (2013), existem evidências empíricas que sugerem que esses métodos fornecem menores acurácias de predição quando comparados aos métodos Bayesianos, de maneira que, considerando os modelos aditivos, as regressões Bayesianas, juntamente, com o método G-BLUP, são as metodologias mais utilizadas atualmente visando seleção genômica.

O método G-BLUP consiste na montagem da matriz de parentesco genômica (matriz G) a partir das informações dos marcadores SNPs, sendo a mesma utilizada em substituição à matriz de parentesco baseado no arquivo de pedigree (matriz A) para a resolução dos sistemas de equações dos modelos mistos. A matriz G é considerada mais precisa que a matriz A, uma vez que informa a proporção observada de segmentos cromossômicos compartilhados pelos indivíduos, o que torna possível diferenciar o parentesco entre irmãos completos, identifica relações de parentesco antes desconhecidas, além de corrigir possíveis erros de genealogia (VAN RADEN, 2008). Ressalta-se que o ganho em acurácia ao se utilizar a matriz G em relação a matriz A pode ser mais evidente quando da utilização de reprodutores múltiplos na população estudada, prática comum na bovinocultura de corte no Brasil.

Hayes (2009) observou que a metodologia e distribuição mais adequadas para a estimação dos efeitos dos SNPs dependem da característica que está sendo considerada, uma vez que o número de QTLs assim como a proporção da variância genética que é explicada pelos SNPs varia em função da característica. Segundo Calus (2010), aplicações em gado de leite com dados reais, assumindo contribuições

desiguais dos SNPs para a variância genética, permitiram prever valores genômicos (GEBVs) com confiabilidade ligeiramente superior aos obtidos a partir de modelos que consideram contribuições iguais dos SNPs. Da mesma forma, em bovinos de corte, Neves et al. (2014) reportaram, para várias características, que os modelos de regressão Bayesiana (Bayes C e Lasso) estimaram GEBVs com maior acurácia quando comparados com o método GBLUP. Esses resultados sugerem que, em algumas situações, métodos que permitem considerar variâncias diferentes para os efeitos dos marcadores podem ter alguma vantagem quando comparados àqueles métodos que consideram variâncias iguais (BASTIAANSEN et al., 2010).

Outra questão importante nas predições genômicas é qual a variável resposta que deve ser utilizada. O ideal seria o valor genético real (TBV – *True Breeding Value*), mas como o TBV é desconhecido, estudos têm sido realizados utilizando diferentes variáveis como pseudo-fenótipos. Dentre as opções, destacam-se: o valor genético tradicional (EBV – *Estimated Breeding Value*), a diferença esperada na progênie desregredida (dDEP) e/ou EBV desregredido (dEBV), o desvio de produção das filhas (DYD - *daughter-yield Deviations*) e o fenótipo corrigido para os efeitos fixos (GARRICK et al., 2009; GUO et al., 2010; MOROTA et al., 2014). Vale ressaltar que diferentes pseudo-fenótipos têm diferentes sinais ou “ruídos”, de natureza genética, que devem ser considerados quando da interpretação dos resultados da habilidade de predição dos modelos (DAETWYLER et al., 2013).

A utilização de algum dos pseudo-fenótipos citados anteriormente é requerida quando os animais genotipados não possuem fenótipos ou quando possuem pseudo-fenótipos mais informativos. Essa é uma situação recorrente em gado de leite. Todavia, segundo De Los Campos et al. (2013), o pre-processamento da informação pode induzir a problemas como correlação e heterogeneidade de variância residual, sendo necessário alguma ponderação, no momento das predições genômicas, para tornar os resíduos homocedásticos e não correlacionados. Já nas situações em que os animais com genótipos e fenótipos são os mesmos, os referidos autores sugerem o uso dos próprios fenótipos nas predições genômicas em uma única análise em que todos os efeitos (fixos e aleatórios, incluindo os SNPs) são estimados simultaneamente. Logicamente, a aplicação vai depender da estrutura do banco de dados disponível.

Nas situações em que algum tipo de ponderação é requerida, geralmente, a escolha da mesma depende do pseudo-fenótipo utilizado nas predições (GARRICK et al., 2009). Nas regressões realizadas sobre o EBV, por exemplo, a acurácia do EBV pode ser utilizada como ponderador (BODDHIREDDY et al., 2014), assim como a acurácia ao quadrado (MOROTA et al., 2014). Da mesma forma, a acurácia do EBV desregredido pode ser o ponderador quando da realização das análises com esse pseudo-fenótipo (GARRICK et al., 2009; NEVES et al., 2014). Nas situações em que o fenótipo é pre-ajustado para os efeitos não genéticos, De Los Campos et al. (2013) discutiram dois pontos importantes. No primeiro deles, os autores reportaram a necessidade de se considerar o efeito poligênico no modelo utilizado para a correção do fenótipo, a fim de se evitar ou diminuir o viés das estimativas. No momento das predições genômicas, os autores sugerem a ponderação dos dados pela raiz quadrada dos elementos da diagonal da matriz de variâncias e covariâncias dos resíduos ajustados.

Outra importante consideração nos estudos de seleção genômica é que, na prática, nem todos os animais com registros fenotípicos podem ser genotipados. Para essas situações, Misztal et al. (2009) propuseram um modelo em passo único, no qual se combina toda informação disponível (pedigree, fenótipos e genótipos), simultaneamente, no processo de estimação dos parâmetros genéticos e valores genéticos genômicos. A idéia é a obtenção de soluções para as equações de modelos mistos utilizando uma matriz que combina informações da matriz de parentesco aditivo, modificada por contribuições da matriz de parentesco genômico (AGUILAR et al., 2010). Esse método permite incorporar na análise genômica, dados provenientes daqueles animais que não possuem genótipos.

Independentemente de qual estratégia e/ou modelo utilizado, de maneira geral, a habilidade de predição dos valores genômicos tem sido verificada por meio da técnica de validação cruzada (LEGARRA et al., 2008; USAI et al., 2009; ERBE et al., 2010). Essa é uma técnica robusta e não paramétrica para seleção do modelo. Nesse método, os dados são divididos em um conjunto de referência e um conjunto de validação. Os parâmetros do modelo são estimados no conjunto de referência e utilizados para prever as observações no conjunto de validação. A correlação entre

o valor predito e o valor real indica a adequação ou habilidade preditiva do modelo (LEGARRA et al., 2008).

Van Eenennaam et al. (2014), em um trabalho de revisão, apresentaram informações sobre a aplicação da seleção genômica (SG) em diversas espécies de animais domésticos. Os autores chegaram à conclusão de que a SG tem revolucionado a indústria de gado de leite e tem sido implementada com vários graus de sucesso na suinocultura, aves e gado de corte. Neste último, segundo os autores, a SG tem sido uma alternativa para a seleção daquelas características de importância econômica, mas que não são rotineiramente incluídas nas avaliações genéticas devido à dificuldade de mensuração. As características de carcaça se enquadram perfeitamente na definição anterior. Vários autores têm relatado resultados de estudos sobre a acurácia de predição dos valores genéticos genômicos para essas características em várias populações bovinas (SAATCHI et al., 2011; WEBER et al., 2012; BOLORMAA et al., 2013a; OGAWA et al., 2014). Bolormaa et al. (2013a), por exemplo, trabalhando com múltiplas populações, incluindo animais *Bos Taurus*, *Bos Indicus* e raças sintéticas, reportaram acurácias dos GEBVs para características de carcaça e qualidade da carne variando de 0,17 a 0,33 utilizando o método G-BLUP.

Outros resultados de aplicações em dados reais foram encontrados na literatura. Em bovinos da raça Charolês, por exemplo, Li et al. (2014) reportaram acurácias das predições genômicas de 0,24 para área de olho de lombo e 0,46 para espessura de gordura subcutânea. Segundo os autores, esses valores, apesar de ainda baixos, denotam que a realização das predições do mérito genético dos animais a partir da informação genômica para características de carcaça pode ser uma ferramenta preliminar para a seleção, de maneira eficiente, de tourinhos em idades jovens.

Neves et al. (2014) publicaram um estudo com seleção genômica em bovinos da raça Nelore para diversas características, dentre elas, características de carcaça medidas através de escore de avaliação visual. Os autores reportaram acurácia, medida a partir da correlação entre o valor genético tradicional desregredido (dEBV) e o valor genômico (GEBV) dividido pela acurácia média do dEBV variando de 0,18 a 0,23 para conformação da carcaça e de 0,43 a 0,49 para precocidade de acabamento e musculosidade de acordo com a metodologia empregada para estimativa dos efeitos

dos marcadores. Utilizando o método G-BLUP, Fernandes Júnior et al. (2013) realizaram predições genômicas com 30 % de acurácia para características de carcaça em bovinos da raça Nelore.

Para Carvalheiro (2014), estudos aplicados, em populações da raça Nelore, tem demonstrado que a seleção genômica permitirá o incremento do ganho genético para um grande número de características de importância econômica. Ainda segundo o autor, a popularização dessa nova ferramenta de seleção permitirá o delineamento de novos programas de melhoramento, com intensificação do uso de animais geneticamente superiores avaliados ainda jovens que, juntamente, com a massificação das tecnologias reprodutivas, proporcionará maior competitividade e poderá incrementar a margem de lucro na indústria de gado de corte como um todo.

De maneira geral, estudos têm confirmado a superioridade da seleção genômica em comparação às predições simplesmente baseadas na média dos pais (DE LOS CAMPOS et al., 2013). A questão é que, em gado de corte, ainda não se tem conseguido a montagem de uma população de referência suficientemente grande para garantir altas acurácias das predições (BOLORMAA et al., 2013a). Além disso, a natureza segmentada da cadeia produtiva e a falta de uma definição clara do objetivo de seleção em bovinos de corte tem dificultado a adoção e os benefícios da seleção genômica nesse setor (VAN EENENNAAM et al., 2014).

Portanto, é correto dizer que a seleção genômica representa uma alternativa que permitirá avanços importantes para a pecuária de corte, mas a aplicação prática dessa tecnologia ainda representa um desafio, principalmente, para os fenótipos em que não se tem uma população de referência grande o suficiente para garantir altas acurácias. Estudos têm demonstrado que a implementação e eficiência da seleção genômica envolve a tomada de importantes decisões acerca da escolha do modelo de análise, tamanho ideal da população de referência, densidade dos marcadores, estratégia de genotipagem, dentre muitas outras questões (DE LOS CAMPOS et al., 2013; VAN EENENNAAM et al., 2014), mas sobretudo, têm mostrado que não há um modelo de predição universal, de maneira que, a escolha da melhor estratégia de aplicação da SG ainda depende de cada situação.

1.1.2 Associação genômica ampla

Com a genômica, abriu-se a chamada “caixa preta” do melhoramento genético e, assim, tornou-se possível a investigação e o conhecimento sobre a arquitetura genética das características de interesse zootécnico. Neste contexto, estudos de associação genômica ampla (GWAS – *Genome-wide Association Study*) têm sido mundialmente utilizados na busca por variantes genéticas associadas com a expressão fenotípica de diversas características em diversas populações (WELLER e RON, 2010; VISSCHER et al., 2012; LIU et al., 2013; PONSUKSILI et al., 2014).

Segundo Casas et al. (2013), a GWAS é uma arma poderosa que permite conhecer a genética por traz da expressão de fenótipos de importância econômica. Essa ferramenta explora a existência de desequilíbrio de ligação (LD – *Linkage Disequilibrium*) entre SNPs e variantes causais (BOLORMAA et al., 2013b), sendo que, quanto maior a densidade dos painéis de marcadores, maiores tendem a ser os níveis de LD (RINCON et al., 2011). De maneira geral, com a GWAS, procura-se identificar SNPs associados com a característica de interesse e explorar as regiões do genoma em que esses SNPs estão inseridos, buscando genes e/ou *loci* de características quantitativas (QTL – *Quantitative Trait Loci*) relacionados à expressão fenotípica da característica (UTSUNOMIYA et al., 2013).

Em gado de corte, vários trabalhos têm identificado variantes genéticas associadas com características de crescimento (LU et al., 2013; UTSUNOMIYA et al., 2013; BUZANSKAS et al., 2014), eficiência alimentar (LU et al., 2013; SANTANA et al., 2014), reprodutivas (HAWKEN et al., 2012) e de carcaça e qualidade da carne (BOLORMAA et al., 2011; TIZIOTO et al., 2013). Li et al. (2011), por exemplo, utilizando chip 50K da illumina, em uma população Hanwoo, identificaram doze QTLs, dos quais quatro, dois e cinco apresentaram associação positiva com peso da carcaça, espessura de gordura e área do músculo *Longissimus dorsi*, respectivamente. Outros autores reportaram a existência de associação entre o gene PLAG1 e características de carcaça em diversas raças bovinas como a Hanwoo (SHARMA et al., 2014 e LEE et al., 2013), Japanese Black Cattle (NISHIMURA et al., 2012; HOSHIBA et al., 2013) e Gelbvieh e Simmental (SAATCHI et al., 2014). O

PLAG1 é um gene que codifica uma proteína dedo de zinco que atua como fator de transcrição para vários genes incluindo o IGFII, gene relacionado com a regulação do crescimento e diferenciação celular. Além das características de carcaça, o gene PLAG1 também já foi associado com características de crescimento, ingestão alimentar e reprodutivas em diversas raças (LITTLEJOHN et al., 2011; UTSUNOMIYA et al., 2012, FORTES et al., 2013, SAATCHI et al., 2014).

No Brasil, Borges et al. (2014) relataram que os genes DGAT1 e ANK1 apresentam associação com características de carcaça em bovinos da raça Nelore. Ferraz et al. (2009), trabalhando com 638 touros desta mesma raça, identificaram associação entre SNPs e rendimento de carcaça quente, área de olho de lombo e espessura de gordura subcutânea. Os SNPs eram relacionados aos genes da leptina e de proteínas de desacoplamento localizadas na membrana mitocondrial. Assim como acontece com o gene PLAG1, polimorfismos nos genes da leptina ou de receptores também têm sido associados com várias características de relevância econômica relacionadas ao crescimento e reprodução, além das características de carcaça (SILVA et al., 2012). Estes resultados indicam que com os estudos de GWAS é possível identificar efeitos pleiotrópicos, isto é, quando um mesmo gene pode afetar várias características simultaneamente (FORTES et al., 2013).

Apesar dos inúmeros marcadores e genes já identificados, por meio da GWAS, como sendo associados com características complexas em várias espécies animais (ZHANG et al., 2012), geralmente, a proporção da variância genética explicada por eles tem sido pequena (BOLORMAA et al., 2011). Esse fato pode ser justificado pela própria natureza complexa das características, uma vez que as mesmas são afetadas por muitos *loci* de pequeno efeito (DE LOS CAMPOS et al., 2013). Portanto, em muitas situações pode ser interessante a realização de estudos de associação genômica ampla a partir da definição de janelas formadas por SNPs adjacentes ao invés de se considerar os SNPs individualmente (WANG et al., 2012).

Uma questão prática de grande importância nos estudos de GWAS, é a constatação de que vários trabalhos, considerando as mesmas características, mas em diferentes populações ou raças bovinas, encontraram diferentes regiões do genoma associadas (FORTES et al., 2012; SAATCHI et al., 2014; ABO-ISMAIL et al., 2014). Uma possível razão seria o fato de que o efeito genético pode se manifestar

por genes diferentes e em proporções distintas nas diversas raças e nos diversos ambientes. Assim, é comum a identificação de regiões cromossômicas associadas com a característica de interesse, que não tenham sido anteriormente reportadas na literatura (TIZIOTO et al., 2013). Por outro lado, para que o uso comercial de marcadores tidos como associados à expressão de determinada característica seja recomendável, é necessário que seus efeitos sejam validados em diferentes rebanhos e ambientes (CURI et al., 2010).

Cabe ressaltar que divergências entre resultados de estudos de GWAS também podem ser resultantes de associações espúrias entre marcadores e fenótipos, causadas, principalmente, por análises realizadas com reduzido número de amostras (DEKKERS, 2004). Existe a necessidade de que o tamanho da amostra seja suficientemente grande e representativa da população de interesse, para que as ferramentas estatísticas sejam capazes de identificar corretamente as variantes causais, evitando-se tanto a superestimação dos efeitos de QTLs significativos quanto a existência de falsos positivos, além de possíveis inconsistências em relação à fase de ligação marcador-QTL (DEKKERS, 2004). Em resumo, o poder de detecção das variantes genéticas associadas com a expressão da característica de interesse, por meio da GWAS, está intimamente ligado ao tamanho da amostra utilizada na análise (SPENCER et al., 2009).

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Comparar diferentes modelos quanto à habilidade de predição de valores genéticos genômicos, e realizar um estudo de associação ampla do genoma para características de carcaça em bovinos da raça Nelore, visando trazer subsídios para incorporação da informação genômica nas avaliações genéticas de bovinos de corte no Brasil.

1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a capacidade de predição dos valores genéticos genômicos obtidos com a utilização dos modelos: regressão de cumeeira – (BRR - *Bayesian Ridge Regression*), BayesC e Lasso Bayesiano (LASSO) e das variáveis resposta: fenótipo corrigido para os efeitos fixos e valor genético tradicional.
- Identificar regiões cromossômicas de maior efeito sobre a expressão fenotípica das características: peso de carcaça quente, área de olho de lombo e espessura de gordura de cobertura em bovinos da raça Nelore.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABO-SMAIL, M.K.; VOORT, G.V.; SQUIRES, J.J.; SWANSON, K.C.; MANDELL, I.B.; LIAO, X.; STOTHARD, P.; MOORE, S.; PLASTOW, G.; MILLER, S.P. Single nucleotide polymorphisms for feed efficiency and performance in crossbred beef cattle. **BMC Genetics**, v.15, n.14, 2014.

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, n.2, p.743-752, 2010.

BASTIAANSEN, J. W. M.; BINK, M. C. A. M.; COSTER, A.; MALIEPAARD, C.; CALUS, M. P. L. Comparison of analyses of the QTLMAS XIII common dataset. I: genomic selection. **BMC Proceedings**, v.4, S1, 2010.

BASTIAANSEN, J.W.M.; COSTER, A.; CALUS, M.P.L.; ARENDONK, J.A.M.; BOVENHUIS, H. Long-term response to genomic selection: effects of estimation method and reference population structure for different genetic architectures. **Genetics Selection Evolution**, v.44, n.3, 2012.

BOLIGON, A.A.; LONG, N.; ALBUQUERQUE, L.G.; WEIGEL, K.A.; GIANOLA, D.; ROSA, G.J.M. Comparison of selective genotyping strategies for prediction of breeding values in a population undergoing selection. **Journal of Animal Science**, v.90, p.4716–4722, 2012.

BOLORMAA, S.; PORTO NETO, L. R.; ZHANG, Y. D.; BUNCH, R. J.; HARRISON, B. E.; GODDARD, M. E.; BARENDSE, W. A genome wide association study of meat and carcass traits in Australian cattle. **Journal of Animal Science**, v.89, p.2297-2309, 2011.

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.; GODDARD, M.E. Accuracy of prediction of genomic breeding values for residual feed intake and carcass and meat

quality in *Bos taurus*, *Bos indicus*, and composite beef cattle. **Journal of Animal Science**, v.91, p.3088-3104, 2013a.

BOLORMAA, S.; PRYCE, J.E.; KEMPER, K.E.; HAYES, B.J.; ZHANG, Y.; TIER, B. BARENDSE, W.; REVERTER, A.; GODDARD, M.E. Detection of quantitative trait loci in *Bos indicus* and *Bos taurus* cattle using genome-wide association studies. **Genetics Selection Evolution**, v. 45, n.43, 2013.

BORGES, B.O.; CURI, R.A. BALDI, F.; FEITOSA, F. L. B.; ANDRADE, W.B.F. A.; ALBUQUERQUE, L.G.; OLIVEIRA, H.N.; CHARDULO, L. A.L. Polymorphisms in candidate genes and their association with carcass traits and meat quality in Nelore cattle. **Pesquisa agropecuária brasileira**, Brasília, v.49, n.5, p.364-371, 2014.

BURROW, H. M.; MOORE, S. S.; JOHNSTON, D. J.; BARENDSE, W.; BINDON, B. M. Quantitative and molecular genetic influences on properties of beef: a review. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, p.41, p. 893-919, 2001.

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, n.4, 2014.

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

CARVALHEIRO, R. Genomic selection in Nelore cattle in Brazil. In: 10th World Congress on Genetic Applied to Livestock Production, 2014, Vancouver, Canadá.

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.

CASAS, E.; WHITE, S. N.; RILEY, D. G.; SMITH, T. P. L.; BRENNEMAN, R. A.; OLSON, T. A.; JOHNSON, D. D.; COLEMAN, S. W.; BENNETT, G. L.; CHASE, C. C.

Assessment of single nucleotide polymorphisms in genes residing on chromosomes 14 and 29 for association with carcass traits in *Bos indicus* cattle. **Journal of Animal Science**, v.83, p.13-19, 2005.

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

CORVA, P.; SORIA, L.; SCHOR, A.; VILLARREAL, E.; CENCI, M. P.; MOTTER, M.; MEZZADRA, C.; MELUCCI, L.; MIQUEL, C.; PAVÁN, E.; DEPETRIS, G.; SANTINI, F.; NAÓN, J. G. Association of CAPN1 and CAST gene polymorphisms with meat tenderness in *Bos taurus* beef cattle from Argentina. **Genetics and Molecular Biology**, v.30, n.4, p.1064-1069, 2007.

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

CUNDIFF, L. V. Breeds and Genetics. In: POND, W. G.; BELL, A. W. (Ed.) *Encyclopedia of Animal Science*. Ithaca: Cornell, 800 p., 2004.

CURI, R.A.; CHARDULO, L.A.L.; GIUSTI, J.; SILVEIRA, A.C.; MARTINS, C.L.; OLIVEIRA, H.N. Assessment of GH1, CAPN1 and CAST polymorphisms as markers of carcass and meat traits in *Bos indicus* and *Bos taurus*–*Bos indicus* cross beef cattle. **Meat Science**, v.86, p.915–920, 2010.

DAETWYLER, H.D.; CALUS, M.P.L.; PONG-WONG, R.; DE LOS CAMPOS, G.; HICKEY, J.M. Genomic Prediction in Animals and Plants: Simulation of Data, Validation, Reporting, and Benchmarking. **Genetics**, v.193, p.347–365, 2013.

DEKKERS, J.C.M. Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: Strategies and lessons. **Journal of Animal Science**, v.82, p.313-328, 2004.

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

ELZO, M.A.; WEST, R.L.; JOHNSON D.D.; WAKEMAN, D.L. Genetic variation and prediction of additive and nonadditive genetic effects for six carcass traits in an Angus–Brahman multibreed herd. **Journal of Animal Science**, v.76, p.1810–1823, 1998.

ERBE, M., PIMENTEL, E.C.G., SHARIFI, A.R. AND H. SIMIANER (2010) Assessment of Cross-validation Strategies for Genomic Prediction in Cattle. In: 9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, 1 to 6 of august of 2010, Leipzig. **Proceedings of 9th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production**, 2010.CD ROM.

FAN, B.; ONTERU, S.K.; DU, Z.Q.; GARRICK, D.J.; STALDER, K.J.; ROTHSCHILD, M.F.; Genome-wide association study identifies loci for body composition and structural soundness traits in pigs. **PLOS ONE**, v.6, n.2, 2011.

FERRAZ, J.B.S.; PINTO, L.F.B.; MEIRELLES, F.V.; ELLER, J.P.; REZENDE, F.M.; OLIVEIRA, E.C.M.; ALMEIDA, H.B.; WOODWARD, B.; NKURUMAH, D. Association of single nucleotide polymorphisms with carcass traits in Nelore cattle. **Genetic and Molecular Research**, v.8, p.1360-1366, 2009.

FERRIANI, L. **Estimativas de herdabilidade das características de carcaça e crescimento e de suas correlações genéticas em animais da raça Nelore**. 2006. 60p. Dissertação (Mestrado em Genética e Melhoramento Animal). Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2006.

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

FORTES, M.R.S.; SNELLING, W.M.; REVERTER, A.; NAGARAG, S.H.; LEHNERT, S.A.; HAWKEN, R.J.; DEATLEY, K.L.; PETERS, S.O.; SILVER, G.A.; RINCON, G.; MEDRANO, J.F.; ISLAS-TREJO, A.; THOMAS, M.G. Gene network analyses of first service conception in Brangus heifers: Use of genome and trait associations,

hypothalamic-transcriptome information, and transcription factors. **Journal of Animal Science**, v.90, p.2894–2906, 2012.

FORTES, M.R.S.; KEMPER, K.; SASAZAKI, S.; REVERTER, A.; PRYCE, J.E.; BARENDSE, W.; BUNCH, R.; MCCULLOCH, R.; HARRISON, B.; BOLORMAA, S.; ZHANG, Y.D.; HAWKEN, R.J.; GODDARD, M.E.; LEHNERT, S.A. Evidence for pleiotropism and recent selection in the PLAG1 region in Australian Beef cattle. **Animal Genetics**, v.44, p.636-647, 2013.

FRAGOMENI, B.O.; MISZTAL, I.; LOURENCO, D.L.; AGUILAR, I.; OKIMOTO, R.; MUIR, W.M. Changes in variance explained by top SNP windows over generations for three traits in broiler chicken. **Frontiers in GENETICS**, v. 5, 2014.

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

GODDARD, M.E.; HAYES, B.J.; MEUWISSEN, T.H.E. Using the genomic relationship matrix to predict the accuracy of genomic selection. **Journal Animal Breeding and Genetics**, v.128, p.409–421, 2011.

GUO, G.; LUND, M.S.; ZHANG, Y.; SU, G. Comparison between genomic predictions using daughter yield deviation and conventional estimated breeding value as response variables. **Journal Animal Breeding and Genetics**, p.1–10, 2010.

HAWKEN, R.J.; ZHANG, Y.D.; FORTES, M.R.S.; COLLIS, E.; BARRIS, W.C.; Corbet, N.J.; WILLIAMS, P.J.; FORDYCE, G.; HOLROYD, R.G.; WALKLEY, J.R.W.; BARENDSE, W.; JOHNSTON, D.J.; PRAYAGA, K.C.; TIER, B.; REVERTER, A.; LEHNERT, S.A. Genome-wide association studies of female reproduction in tropically adapted beef cattle. **Journal of Animal Science**, v. 90, p.1398–1410, 2012.

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. **Whole Genome Association and Genomic Selection**. Jaboticabal, SP: FUNEP, 120p (Course Notes), 2009.

HAYES, B.J.; LEWIN, H.A.; GODDARD, M.E. The future of livestock breeding: genomic selection for efficiency, reduced emissions intensity, and adaptation. **Trends in Genetics**, v.29, n.4, p.206-214, 2013.

HOERL, A. E; KENNARD, R. W. Ridge Regression: Biased Estimation for Nonorthogonal Problems. **Technometrics**, v.12, n.1, p.55–67, 1970.

HOSHIBA, H.; SETOGUSHI, K.; WATANABE, T.; KINOSHITA, A.; MIZOSHITA, K.; SUGIMOTO, Y.; TAKASUGA, A. Comparison of the effects explained by variations in the bovine PLAG1 and NCAPG genes on daily body weight gain, linear skeletal measurements and carcass traits in Japanese Black steers from a progeny testing program. **Animal Science Journal**, v.84, p.529–534, 2013.

KEELE, J. W.; SHACKELFORD, S. D.; KAPPES, S. M.; KOOHMARAIE, M.; STONE, R. T. A region on bovine chromosome 15 influences beef longissimus tenderness in steers. **Journal of Animal Science**, v.77, p.1364–1371, 1999.

KIM, J. J.; FARNIR, F.; SAVELL, J.; TAYLOR, J. F. Detection of quantitative trait loci for growth and beef carcass fatness traits in a cross between *Bos taurus* (Angus) and *Bos indicus* (Brahman) cattle. **Journal of Animal Science**, v.81, p.1933–1942, 2003.

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

LI, Y.; LEE, J. H.; LEE, Y. M.; KIM, J. J. Application of Linkage Disequilibrium Mapping Methods to Detect QTL for Carcass Quality on Chromosome 6 Using a High Density SNP Map in Hanwoo. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**, v.24, n.4, p.457-462, 2011.

LI, C.; CHEN, L.; VINSKY, M. Genomic prediction for feed efficiency and carcass traits in Angus and Charolais beef cattle. **Beef and Range Report - University of Alberta**, 2014.

LIU, R.; SUN, Y. ZHAO, G. WANG, F. WU, D.; ZHENG, M.; CHEN, J. ZHANG, L.; HU, Y. WEN, J. Genome-Wide Association Study Identifies Loci and Candidate Genes for Body Composition and Meat Quality Traits in Beijing-You Chickens. **PLOS ONE**, v.8, n.4, 2013.

LITTLEJOHN, M.; GRALA, T.; SANDERS, K.; WALKER, C.; WAGHORN, G.; MACDONALD, K.; COPPIETERS, W.; GEORGES, M.; SPELMAN, R.; HILLERTON, E.; DAVIS, S.; SNELL, R. Genetic variation in PLAG1 associates with early life body weight and peripubertal weight and growth in *Bos taurus*. **Animal Genetics**, v. 43, p.591-594, 2011.

LOBATO, J.F.P.; FREITAS, A.K.; DEVINCENZI, T.; CARDOSO, L.L.; TAROUCO, J.U.; VIEIRA, R.M. DILLENBURG, D.R.; CASTRO, I. Brazilian beef produced on pastures: Sustainable and healthy. *Meat Science*, v.98, p.336-345, 2014.

LU, D.; MILLER, S.; SARGOLZAEI, M.; KELLY, M.; VANDER VOOT, G.; CALDWELL, T.; WANG, Z.; PLASTOW, G.; MOORE, S. Genome-wide association analyses for growth and feed efficiency traits in beef cattle. **Journal of Animal Science**, v.91, p.3612–3633, 2013.

MCCLURE, M.C.; RAMEY, H.R.; ROLF, M.M.; MCKAY, S.D.; DECKER, J.E.; CHAPPLE, R.H.; KIM, J.W.; TAXIS, T.M.; WEABER, R.L.; SCHNABEL, R.D.; TAYLOR, J.F. Genome-wide association analysis for quantitative trait loci influencing Warner-Bratzler shear force in five taurine cattle breeds. **Anim Genet**, v.43, p.662–673, 2012.

MEUWISSEN, T. H. E.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Prediction of Total Genetic Value Using Genome-Wide Dense Marker Maps. **Genetics**, v.157, p.1819-1829, 2001.

MEUWISSEN, T.; GODDARD, M. Accurate prediction of genetic values for complex traits by whole-genome resequencing. **Genetics**, v.185, p.623-631, 2010.

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

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

MOROTA, G.; BODDHIREDDY, P.; VUKASINOVIC, N.; GIANOLA, D.; DeNise, S. Kernel-based variance component estimation and whole-genome prediction of pre-corrected phenotypes and progeny tests for dairy cow health traits. **Frontiers in Genetics**. v.5, 2014.

NEVES, H.R.; CARVALHEIRO, R.; O`BRIEN, A.M.P.; UTSUNOMIYA, Y.T.; CARMO, A.S.; SCHENKEL, F.S.; SOLKNER, J.; McEWAN, J.C.; TASSELL, C.P.V.; COLE, J.B.; SILVA, M.V.G.B.; QUEIROZ, S.A.; SONSTERGARD, T.S.; GARCIA, J.F. Accuracy of genomic predictions in *Bos indicus* (Nellore) cattle. **Genetics Selection Evolution**, v.46, n.17, 2014.

NISHIMURA, S.; WATANABE, T.; MIZOSHITA, K.; TATSUDA, K.; FUJITA, T.; WATANABE, N.; SUGIMOTO, Y.; TAKASUGA, A. Genome-wide association study identified three major QTL for carcass weight including the PLAG1-CHCHD7 QTN for stature in Japanese Black cattle. **BMC Genetics**, v.13, n.40, 2012.

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 analysis of growth and yearling ultrasound measures of carcass traits in Brangus heifers. **Journal of Animal Science**, v.90, p.3398–3409, 2012.

PONSUKSILI, S.; MURANI, E.; TRAKOOLJUL, N.; SCHWERIN, M.; WIMMERS, K. Discovery of Candidate Genes for Muscle Traits Based on GWAS Supported by eQTL-analysis. **International Journal of Biological Sciences**, v.10, n.3, p.327-337.

REZENDE, F.M.; FERRAZ, J.B.S.; GROENEVELD, E.; MOURÃO, G.B.; BONIN, M.N.; OLIVEIRA, P.S.; ELER, J.P. Estimation of genetic and phenotypic parameters for meat and carcass trait in Nellore bulls In: 60th Annual Meeting of the European Federation of Animal Science, 2009, Barcelona. **60th Annual Meeting of the European Federation of Animal Science**. Wageningen Academic Publishers Abstract and Congress Management Application, 2009.

RINCON, G.; WEBER, K. L.; VAN EENENNAAM, A. L. V.; GOLDEN, B. L.; MEDRANO, J. F. Hot topic: Performance of bovine high-density genotyping platforms in Holsteins and Jerseys. **American Dairy Science Association**, v.94, n.12, 2011.

ROLF, M.M.; TAYLOR, J.F.; SCHNABEL, R.D.; MCKAY, S.D.; MCCLURE, M.C.; NORTHCUTT, S.L.; KERLEY, M.S.; WEABER, R.L.; Genome-wide association analysis for feed efficiency in Angus cattle, **Anim Genet**, v.43, p.367–374, 2012.

SAATCHI, M.; SCHNABEL, R.D.; TAYLOR, J.F.; GARRICK, D.J. Large-effect pleiotropic or closely linked QTL segregate within and across ten US cattle breeds. **BMC Genomics**, v.15, n.442, 2014.

SANTANA, M.H.; UTSUNOMIYA, Y.T.; NEVES, H.H.R.; GOMES, R.C.; GARCIA, J.F.; FUKUMASU, H.; SILVA, S.L.; OLIVEIRA JUNIOR, G. A.; ALEXANDRE, P. A.; LEME, P.R.; BRASSALOTI, R.A.; COUTINHO, L.L.; LOPES, T.G.; MEIRELLES, F.V.; ELER, J.P.; FERRAZ, J.B.S. Genome-wide association analysis of feed intake and residual feed intake in Nelore cattle. **BMC Genetics**, v.15, n.21, p. 1471- 2156, 2014.

SILVA, R.C.G.; FERRAZ, J.B.S.; MEIRELLES, F.V.; ELER, J.P.; BALIEIRO, J.C.C.; CUCCO, D.C.; MATTOS, E.C.; REZENDE, F.M.; SILVA, S.L. Association of single nucleotide polymorphisms in the bovine leptin and leptin receptor genes with growth and ultrasound carcass traits in Nelore cattle. **Genetics and Molecular Research**, v.11, n.4, p.3721-3728, 2012.

SHARMA, A.; DANG, C.G.; KIM, K.S.; KIM, J.J.; LEE, H. K.; KIM, H.C.; YEON, S.H.; KANG, H.S. Validation of genetic polymorphisms on BTA14 associated with carcass trait in a commercial Hanwoo population. **Animal Genetics**, 2014.

SPENCER, C.C.A.; SU, Z.; DONNELLY, P.; MARCHINI, J. Designing Genome-Wide Association Studies: Sample Size, Power, Imputation, and the Choice of Genotyping Chip. **Plos Genetics**, v.5, n.5, 2009.

STONE, R. T.; KEELE, J. W.; SHACKELFORD, S. D.; KAPPES, S. M.; KOOHMARAIE, M. A primary screen of the bovine genome for quantitative trait loci affecting carcass and growth traits. **Journal of Animal Science**, v.77, p.1379–1384, 1999.

SU, G.; GULDBRANDTSEN, B.; GREGERSEN, V. R.; LUND, M. S. Preliminary investigation on reliability of genomic estimated breeding values in the Danish Holstein population. **Journal of Dairy Science**, v.93, n.3, 2010.

TIZIOTO, P.C.; DECKER, J.E.; TAYLOR, J.F.; SCHNABEL, R.D.; MUDADU, M.A.; SILVA, F.L.; MOURÃO, G.B.; COUTINHO, L.L.; THOLON, P.; SONSTEGARD, T.S.; ROSA, A.N.; ALENCAR, M.M.; TULLIO, R.R.; MEDEIROS, S.R.; NASSU, R.T.; FEIJÓ, G.L.D.; SILVA, L.O.C.; TORRES, R.A.; SIQUEIRA, F.; HIGA, R.H.; REGITANO, L.C.A. Genome scan for meat quality traits in Nelore beef cattle. **Physiological Genomics**, v.45, p.1012-1020, 2013.

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

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

VAN EENENNAAM, A.L.; WEIGEL, K.A.; YOUNG, A.E.; CLEVELAND, M.A.; DEKKERS, J.C.M. Applied Animal Genomics: Results from the Field. **Annual Review of Animal Biosciences**, v.2, p.105-139, 2014.

VANRADEN, P.M. Efficient Methods to Compute Genomic Predictions. **Journal of Dairy Science**, 91, 4414-4423, 2008.

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

WANG, H.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; MUIR, W.M. Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. **Genetics Research**, v.94, n.2, p.73-83, 2012.

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

WEBER, K.L.E. Genomic prediction in practice: Refining a new selection tool for commercial beef cattle producers. 2013. 186f. (Doctorate in Animal Biology) - UNIVERSITY OF CALIFORNIA, DAVIS, 2013.

WELLER, J.I.; RON, M. Invited review: Quantitative trait nucleotide determination in the era of genomic selection. **Journal of Dairy Science**, v.94, n.3, 2011.

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, n.26, 2012.

CAPÍTULO 2 – Acurácia de predição dos valores genômicos para características de carcaça em bovinos da raça Nelore

RESUMO: Estudos em diferentes países têm sido direcionados à aplicabilidade da seleção genômica (SG) em diversas populações de interesse zootécnico. Em bovinos de corte, características de expressão tardia e/ou de difícil mensuração, como as características de carcaça, estão entre as mais indicadas para aplicação prática da SG. No presente estudo, dados fenotípicos e genotípicos de 1.756 animais machos da raça Nelore foram utilizados para analisar a acurácia de predição dos valores genômicos (GEBV), obtidos com vários modelos, para as características: área de olho de lombo (AOL), espessura de gordura subcutânea (EGS) e peso da carcaça quente (PCQ). Os animais foram genotipados com um painel de alta densidade com 777.962 SNPs. Os GEBVs foram preditos utilizando três modelos: Regressão de cumeeira Bayesiana – (Bayesian Ridge Regression – BRR), BayesC (BC) e Lasso Bayesiano (Bayesian Lasso - BL) e dois tipos de variáveis resposta: o valor genético tradicional (EBV) e o fenótipo corrigido para os efeitos fixos (Y^*). As acurácias de predição, medida pela correlação tomada entre a variável resposta (EBV ou Y^*) e a variável predita (GEBV), sendo obtidas por meio da técnica de validação cruzada, variaram de 0,25 (EGS) a 0,36 (AOL) com o EBV como variável resposta, e de 0,25 (EGS) a 0,48 (AOL) com o Y^* . Para PCQ, a acurácia foi de 0,33 com a utilização do EBV como variável resposta e de 0,37 com Y^* . Independentemente do tipo de variável resposta, os diferentes modelos utilizados forneceram, praticamente, as mesmas acurácias. Verificou-se que as maiores acurácias foram obtidas para as características mais herdáveis e com a utilização do Y^* como variável resposta. Dessa maneira, para as características de carcaça na população estudada, a variável resposta ou pseudo-fenótipo mais adequado para a estimação dos efeitos dos SNPs, foi a medida fenotípica ajustada para os efeitos fixos. Os modelos BRR, BC e BL podem ser utilizados para a implementação da seleção genômica, obtendo-se as mesmas acurácias de predição.

Palavras-chave: área de olho de lombo, predições genômicas, GEBV

ABSTRACT: Studies from different countries have been performed to investigate the applicability of genomic selection (GS) on several populations of domestic animals. In beef cattle, there are interest to apply GS for characteristics that are difficult/expensive to measure as carcass traits. In the present study, genotype and phenotype informations of 1,756 Nelore bulls were used to evaluate the predictive accuracy of genomic breeding values (GEBV), using three models for the traits: rib eye area (REA), backfat thickness (BFT) and hot carcass weight (HCW). The genotypes of the animals were generated based on a panel with 777,962 SNPs. The GEBVs were predicted using the models: Bayesian Ridge Regression (BRR), BayesC (BC) and Bayesian Lasso (BL), and two types of response variables: traditional estimated breeding value (EBV) and preadjusting phenotypes with estimates of fixed effects (Y^*). The predictive accuracy, measured by the correlation between the response variable (EBV or Y^*) and the predicted variable (GEBV), obtained using cross-validation technique, ranged from 0.25 (EGS) to 0.36 (AOL) with the EBV as response variable, and from 0.25 (EGS) to 0.48 (AOL) with the Y^* . For HCW, the accuracy was 0.33 with the EBV as response variable and 0.37 with Y^* . Independently of the response variable used, the models provided similar predictive accuracies. It was verified that higher accuracies was obtained for the traits with higher estimated heritability, and with Y^* as response variable. Thus, for the carcass traits in this population, the most adequate response variable to estimate SNP effects was the adjusted phenotype with the estimates of fixed effects. The BRR, BC and BL models can be used to implement genomic selection obtaining the same predictive accuracies.

Keywords: genomic predictions, GEBV, rib eye area

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, a indústria de gado de corte se baseia no uso de animais zebuínos e seus cruzados criados, predominantemente, a pasto. Todavia, a raça de mais reconhecido destaque no rebanho de corte nacional é a Nelore, que, segundo Carvalheiro (2014), tem um grande impacto sobre o mercado mundial da carne bovina.

Na comercialização dos animais, as características de carcaça são de suma importância, uma vez que os produtores são remunerados pelos frigoríficos pelo quilo de carcaça produzido. Os frigoríficos, por sua vez, preferem carcaças com alta relação músculo/osso e com adequado acabamento, características que podem ser estimadas através da área de olho de lombo e da espessura de gordura de cobertura, respectivamente (HANKINS e HOWE, 1946).

Apesar da relevância econômica, em geral, bancos de dados com grande número de informações para características de carcaça avaliadas *post mortem* são escassos, devido, principalmente, à dificuldade e alto custo de mensuração. Conseqüentemente, tais características são raramente incluídas nos programas de melhoramento (CARVALHEIRO, 2014), o que dificulta a obtenção de predições acuradas do mérito genético de animais jovens com métodos tradicionais. Nesse cenário, a seleção genômica (SG) pode ser uma alternativa para alcançar avaliações genéticas mais acuradas, aumento da intensidade de seleção e diminuição do intervalo de gerações (SCHEFERS e WEIGEL, 2012).

De fato, a SG vem revolucionando o melhoramento genético com a possibilidade de seleção dos animais com base apenas nas informações dos marcadores do tipo polimorfismo de base única (SNP – *Single Nucleotide Polymorphisms*), espalhados por todo o genoma (VAN EENENNAAM et al., 2014). Com a SG, o mérito genético do animal pode ser obtido como o somatório do produto entre o genótipo do referido animal para cada SNP e o efeito estimado de substituição alélica para o respectivo marcador (MEUWISSEN et al., 2001; PRYCE et al., 2012). Uma das grandes vantagens da SG é que o animal pode ser avaliado ainda jovem, de forma razoavelmente acurada, mesmo na ausência de mensurações do seu próprio fenótipo e/ou de seus parentes.

A SG explora o desequilíbrio de ligação (LD) entre SNP e loci de característica quantitativa (QTL - Quantitative trait loci) (BOLORMAA et al., 2013). Para isto, utiliza-se um painel de marcadores com densidade suficiente para cobrir todo o genoma, na expectativa de que todos os QTLs estejam em LD com pelo menos um SNP (MEUWISSEN et al., 2001; HAYES et al., 2009). A associação entre SNPs e QTL é usada para, por meio de ajustes de modelos de regressão com base nos marcadores, capturar o sinal genético dos QTLs. Desta forma, a soma de todos os efeitos dos SNPs

para cada animal (GEBV - Genomic Estimated Breeding Values) é interpretada como um preditor do valor genético dos candidatos à seleção (MOROTA et al., 2014; NEVES et al., 2014).

Determinar a metodologia e a variável resposta mais adequada para as predições genômicas é um ponto crucial no processo de implementação da SG. Existem métodos de regressão que consideram variância comum *a priori* para os efeitos de todos os marcadores e outros que permitem considerar variâncias heterogêneas (MEUWISSEN et al., 2001). O valor genético tradicional (EBV – Estimated Breeding Value) e/ou EBV desregredido (dEBV) e o fenótipo corrigido para os efeitos fixos, são pseudo-fenótipos comumente utilizados nas predições (GARRICK et al., 2009; GUO et al., 2010; BODDHIREDDY et al., 2014; MOROTA et al., 2014).

Visto que não foi encontrado na literatura nenhum trabalho direcionado a aplicação da SG na raça Nelore para características de carcaça medidas *post mortem*, objetivou-se com o presente estudo comparar a acurácia das predições genômicas obtidas com diferentes modelos e pseudo-fenótipos para as características peso de carcaça quente, área de olho de lombo e espessura de gordura de cobertura medidos após o abate de animais pertencentes a rebanhos comerciais localizados em várias regiões do Brasil. Tal estudo é relevante para a decisão de incluir estas características como critério de seleção aplicado nos programas de melhoramento genético da raça Nelore no Brasil.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Arquivo de dados fenotípicos e genotípicos

Foram utilizadas informações de fenótipos e genótipos de 1.756 animais machos da raça Nelore provenientes de rebanhos comerciais localizados nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste do Brasil. Os animais foram criados a pasto, terminados em confinamento e abatidos em plantas frigoríficas comerciais localizadas nos Estados da Bahia, São Paulo, Goiás, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul. Os animais foram abatidos com idade média de $731,9 \pm 83,0$ dias, sendo filhos de 294 touros e 1.546 vacas, distribuídos em dez fazendas e de três programas de

melhoramento genético (DeltaGen, Paint e Nelore Qualitas). Os custos da coleta dos dados foram financiados pelo projeto “Ferramentas genômicas no melhoramento genético de características de importância econômica direta em bovinos da raça Nelore.” Processo FAPESP 2009/16118-5, Projeto Temático.

As características analisadas foram: peso da carcaça quente (PCQ), área de olho de lombo (AOL) e espessura de gordura subcutânea (EGS), estas últimas medidas no músculo Longissimus dorsi entre a 12^a e 13^a costela da meia-carcaça esquerda, segundo a metodologia descrita pelo United States Standards for Grades of Carcass Beef (USDA Quality Grade, 1997). Amostras de carne (músculo Longissimus dorsi) também foram coletadas de cada animal para a extração do DNA e posterior genotipagem utilizando um painel com 777.962 SNPs (Illumina Bovine HD).

A análise de consistência dos fenótipos foi realizada para cada característica, sendo excluídas observações com medidas de três e meio desvios-padrão acima ou abaixo da média do grupo de contemporâneo (GC). Os GCs foram definidos como: fazenda, safra e grupo de manejo ao sobreano, sendo que GCs com menos de três animais foram excluídos.

O controle de qualidade dos genótipos foi realizado em um processo iterativo. Somente SNPs localizados em cromossomos autossômicos e com “genecall score” maior que 0,70 foram considerados. Cinquenta e quatro SNPs foram excluídos por apresentarem a mesma posição no genoma. No processo, foram utilizados os seguintes critérios para exclusão de SNPs: $MAF \leq 0,02$; $HWE\ p\text{-value} \leq 10^{-5}$ e $Call\ Rate \leq 0,98$. Por fim, foi avaliada a correlação entre SNPs dentro de uma janela de 100 marcadores, sendo excluído das análises o SNP de menor MAF de cada par altamente correlacionado ($r^2 \geq 0,995$) e as amostras com $Call\ Rate < 0,90$ foram excluídas. O processo foi repetido até que SNPs e amostras não fossem excluídos. Após a análise de consistência das informações fenotípicas e genotípicas, restaram 1.567 amostras e 369.776 SNPs para AOL, 1.566 amostras e 369.835 SNPs para EGS e 1.409 amostras e 362.120 SNPs para PCQ. Estas informações foram utilizadas na análise de componentes principais, realizada com base na matriz de parentesco genômica (matriz G), calculada de acordo com VanRaden (2008). Os resultados desta análise não indicaram a existência de subgrupos na população estudada.

2.2 Obtenção das variáveis resposta utilizadas nas predições genômicas

O valor genético tradicional (EBV), assim como o fenótipo corrigido para os efeitos fixos (Y^*), foram utilizados como variável resposta na análise genômica. Ambos foram estimados por inferência bayesiana utilizando o software Gibbs2f90 (MISZTAL et al., 2002), empregando-se um modelo animal considerando o efeito aleatório aditivo direto e residual, efeitos fixos de GCs e o efeito linear da idade do animal ao abate como covariável. Para AOL, o PCQ foi adicionado ao modelo como covariável. As análises foram unicaracterística, à exceção do PCQ, onde foi utilizado o peso à desmama como característica âncora como forma de corrigir para o efeito de seleção à desmama, comumente realizada com base no peso dos animais.

As estimativas de herdabilidade das características, obtidas com a aplicação do referido modelo, foram: $0,20 \pm 0,10$, $0,08 \pm 0,06$ e $0,17 \pm 0,07$, para AOL, EGS e PCQ, respectivamente. As acurácias médias dos EBVs foram 0,47, 0,31 e 0,43 para AOL, EGS e PCQ, respectivamente, sendo obtidas por meio da fórmula: $acc = \sqrt{(1 - PEV/\sigma^2g)}$, em que PEV é a variância do erro de predição e σ^2g é a variância genética aditiva da característica. As estatísticas descritivas das variáveis resposta estão sumarizadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estatísticas descritivas dos pseudo-fenótipos para área de olho de lombo (AOL), espessura de gordura de cobertura (EGS) e peso de carcaça quente (PCQ).

Característica	Pseudo-fenótipo	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
AOL (cm ²)	Y^*		-0,08	6,90	-24,72	27,96
	EBV	1567	-0,03	1,50	-5,50	5,79
EGS (mm)	Y^*		0,02	1,82	-7,51	11,48
	EBV	1566	0,01	0,16	-0,65	0,94
PCQ (kg)	Y^*		0,24	16,23	-65,33	66,44
	EBV	1409	0,15	2,87	-10,81	10,22

Y^* = fenótipo corrigido para os efeitos fixos; EBV = valor genético estimado pelo modelo tradicional; N = número de animais com fenótipos; DP = desvio padrão;

2.3 Predições genômicas

Tanto o Y^* como o EBV foram utilizados como variável resposta nas predições genômicas considerando três modelos: Regressão de cumeieira Bayesiana (BRR – Bayesian Ridge Regression), assumindo-se distribuição normal com variância comum para os efeitos de marcadores; BayesC (BC), onde assume-se ponto de massa em zero para o efeito dos SNPs com probabilidade π , e amostrando-se de uma distribuição gaussiana os efeitos dos SNPs com probabilidade $(1 - \pi)$; e Lasso Bayesiano (Bayesian Lasso - BL, assumindo distribuição marginal *a priori* exponencial dupla para os efeitos dos SNPs.

O modelo geral para as predições genômicas pode ser descrito na forma matricial como:

$$\mathbf{y}^* = \mu + \mathbf{Wg} + \mathbf{e}$$

onde \mathbf{y}^* é o vetor dos pseudo-fenótipos (Y^* ou EBV); μ é a média geral; \mathbf{g} é o vetor com os efeitos dos marcadores, cujas pressuposições dependem da metodologia ou modelo utilizado; \mathbf{W} contém o genótipo (codificado como 0, 1 ou 2) de cada indivíduo para cada marcador; \mathbf{e} é vetor dos efeitos residuais.

No caso do BRR, foi atribuída aos coeficientes de regressão uma distribuição normal com média igual a zero e variância σ_β^2 . No segundo passo do modelo hierárquico foi atribuída uma distribuição qui-quadrada escalonada invertida (x^{-2}) à variância σ_β^2 com hiperparâmetros df_β (graus de liberdade) e S_β (parâmetro de escala). O valor 5 foi considerado como grau de liberdade e o parâmetro de escala foi então obtido em função do R^2 do modelo. Por *default* o pacote BGLR (PÉREZ e DE LOS CAMPOS, 2013) que foi utilizado para implementar os modelos, atribui 0,5 para o R^2 , o que significa que os valores dos hiperparâmetros serão determinados de forma que a partição da variância seja 50 % atribuída aos preditores lineares e 50 % ao resíduo (PÉREZ e DE LOS CAMPOS, 2013).

No caso do BC, além dos parâmetros de escala e do grau de liberdade, existe o parâmetro π que representa a proporção de SNP com efeitos iguais a zero. Esse parâmetro é tratado como desconhecido e tem como *priori* uma distribuição Beta, $\pi \sim \text{Beta}(p_0, \pi_0)$, onde $p_0 > 0$ e $\pi_0 \in [0,1]$. Por *default* $\pi_0 = 0,5$ e $p_0 = 10$. No caso do BL a distribuição marginal *a priori* para os efeitos dos SNPs é uma dupla exponencial (PARK e CASELA, 2008) com parâmetro $\lambda^2 \sim \text{Gamma}(r,s)$. Por *default* o pacote BGLR considera $r = 1,1$ e obtém o parâmetro de escala s com base no R^2 do modelo.

Para todos os modelos analisados, os GEBVs foram preditos utilizando a seguinte formula:

$$GEBV = \sum_i^n W_i \hat{g}_i$$

onde n é o número de SNPs, W_i é uma matriz de genótipos (codificado como 0, 1 ou 2) para cada SNP i e para cada animal, e \hat{g}_i é o vetor dos efeitos dos SNPs obtidos na população de treinamento.

A habilidade de predição dos GEBVs foram realizadas utilizando os resultados fornecidos pelo programa BGLR, seguindo a técnica de validação cruzada. Antes das análises, os animais foram divididos em cinco grupos de forma aleatória, permitindo a avaliação de habilidade de predição sob esquema de *5-fold cross-validation*. O ajuste de modelos utilizou informações de quatro grupos (população de treinamento) e a qualidade de predição resultante dos efeitos dos marcadores inferidos foi avaliada utilizando genótipos e variáveis resposta do grupo restante (população de validação). Cada modelo foi ajustado cinco vezes, cada uma delas utilizando um grupo diferente como população de validação. A medida de qualidade de predição atribuída a cada modelo teve base na performance média das cinco validações. O número médio de animais na população de treinamento foi 1.255 e na população de validação foi 314 para AOL e EGS. Para PCQ os valores foram: 1.129 e 282, respectivamente. Em cada *fold* foram geradas 70.000 cadeias de Gibbs, considerando um *burn-in* de 20.000.

Nas análises com EBV como variável resposta, as acurácias foram utilizadas como fatores de ponderação (BODDHIREDDY et al., 2014). Nas análises com Y^*

como variável resposta, os fatores de ponderação foram calculados de acordo com De Los Campos et al., (2013). O peso considerado para o fenótipo do *iésimo* animal foi a raiz quadrada da diagonal da matriz (co)variâncias dos resíduos ajustados Σ . De maneira que: $\Sigma=(I-H)cov(y)(I-H)'$, onde I é uma matriz identidade e H é a chamada “*hat matrix*”, dada por $X[X'X]^{-1}X'$ em que X é a matriz de incidência dos efeitos fixos.

2.4 Critérios de comparação dos modelos

A correlação e a regressão entre a variável resposta (Y^* ou EBV) e o valor genômico predito (GEBV), assim como o quadrado médio do erro de predição (*Mean Squared Error* - MSE), considerando apenas os animais do grupo de validação, foram utilizados para avaliar a habilidade de predição dos modelos. Quando o EBV é utilizado como pseudo-fenótipo, a correlação simples deste com o GEBV foi utilizada como medida empírica da acurácia. Nas análises com Y^* como variável resposta, a acurácia das predições foi obtida dividindo-se a correlação entre o Y^* e o GEBV pela raiz quadrada da herdabilidade da característica (PRYCE et al., 2012). O coeficiente de regressão do pseudo fenótipo sobre o GEBV foi obtido para estudar o nível de inflação/deflação dos GEBVs em relação à variável resposta utilizada, de modo que valores mais próximos de 1 são os mais desejáveis. O MSE foi utilizado como medida de verificação do ajuste do modelo aos dados, sendo que, quanto menor o MSE melhor é o ajuste do modelo.

2.5 Avaliação do grau de parentesco entre os animais da população de treinamento e validação

Como o grau de relacionamento entre os grupos de treinamento e validação dos modelos geralmente influencia o resultado do teste de predição, foi calculado o

parentesco entre estes dois grupos, utilizando a matriz de parentesco genômico (matriz G), calculada de acordo com VanRaden (2008). Serão apresentadas as seguintes estatísticas: medida do valor máximo de parentesco entre cada animal da população de validação e todos os animais da população de treinamento (maxr); média dos cinco maiores valores de parentesco entre cada animal da população de validação e todos os animais da população de treinamento (mean5) e média dos dez maiores valores de parentesco entre cada animal da população de validação e todos os animais da população de treinamento (mean10).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A existência de desequilíbrio de ligação (LD) entre SNP e QTL é a suposição primordial para o uso dos marcadores SNPs para a predição do mérito genético dos animais (MEUWISSEN et al., 2001). Geralmente, a localização do QTL é desconhecida, então verifica-se o nível de LD entre marcadores adjacentes (HAYES et al., 2009). Na raça Nelore, o nível de LD com o painel de alta densidade (770K) tem sido considerado suficientemente alto para a realização das predições genômicas (ESPIGOLAN et al., 2013). No presente estudo, o painel de alta densidade (770K) garantiu LD médio de 0,31 entre SNPs adjacentes. Praticamente o mesmo nível de LD (0,29) foi reportado por Neves et al. (2014), também para bovinos da raça Nelore, considerando o painel com 770K de SNPs.

Conceitualmente, a acurácia de predição dos GEBVs é definida como a correlação entre estes e o valor genético real (TBV – *True Breeding Value*). Como o TBV é desconhecido, pode-se utilizar em seu lugar um pseudo fenótipo como por exemplo, o valor genético tradicional (EBV – *Estimated Breeding Value*) e/ou EBV desregredido (dEBV) ou o fenótipo corrigido para os efeitos fixos como variável resposta nas predições genômicas (GARRICK et al., 2009; GUO et al., 2010; MOROTA et al., 2014). No presente estudo, como todos os animais genotipados tinham medidas fenotípicas, verificou-se a acurácia dos GEBVs obtidos a partir de

predições realizadas tanto com o EBV quanto com o fenótipo corrigido para os efeitos fixos (Tabela 2).

A opção pelo EBV ao invés do dEBV foi baseada no fato de o EBV ter sido predito com baixa acurácia, cujas médias foram: 0,47, 0,31 e 0,43 para AOL, EGS e PCQ, respectivamente. Segundo Boddhireddy et al. (2014), o dEBV obtido nessas circunstâncias tem menor contribuição genômica devido à amostragem Mendeliana, além da presença de ruído adicionado no processo de desregressão, no qual a contribuição dos pais é removida, o que faz com que, nesse caso, o EBV seja a melhor opção para a realização das predições genômicas (MOROTA et al., 2014). Cabe ressaltar que o motivo da baixa acurácia dos EBVs foi o reduzido número de informações disponíveis para a obtenção dos mesmos, além da baixa estimativa de herdabilidade das características.

Tabela 2. Acurácias de predição medidas pela correlação de Pearson entre o pseudo fenótipo e o valor genético genômico $r(y_i, \text{GEBV})$ e coeficiente de regressão do pseudo fenótipo sobre o valor genético genômico $b(y_i, \text{GEBV})$ para as características área de olho de lombo (AOL), espessura de gordura (EGS) e peso de carcaça quente (PCQ) obtidas com diferentes metodologias.

Característica	Tipo	$r(y_i, \text{GEBV})$			$b(y_i, \text{GEBV})$		
		BRR	BC	BL	BRR	BC	BL
AOL (cm ²)	Y*	0,46	0,46	0,47	0,99	0,93	1,02
	EBV	0,36	0,35	0,36	1,07	1,02	1,09
EGS (mm)	Y*	0,21	0,23	0,22	0,40	0,37	0,39
	EBV	0,25	0,25	0,25	0,90	0,90	0,98
PCQ (kg)	Y*	0,37	0,36	0,37	0,93	0,80	0,96
	EBV	0,33	0,33	0,33	1,11	1,07	1,14

Y* = fenótipo corrigido para os efeitos fixos; EBV = valor genético estimado, y_i = pseudo fenótipo ; BRR = regressão de cumeeira; BC = Bayes C; BL = Lasso Bayesiano;

De maneira geral, as acurácias preditivas, obtidas com os diferentes modelos, foram praticamente as mesmas para cada característica. Esses resultados estão de acordo com a literatura (MOSEER et al., 2009). Segundo De Los Campos et al. (2013), nos estudos com dados reais as diferenças entre os modelos não têm sido sempre relevantes. Isso pode ser atribuído ao fato de haver um grande número de parâmetros a serem estimados a partir de um pequeno número de amostras ($n \ll p$). Conseqüentemente, nessa situação, não se dispõe de número suficiente de informações para que o “aprendizado bayesiano” ocorra de modo pleno (GIANOLA, 2013), tornando mínima a influência da distribuição *a priori*. Sendo assim, resultados similares entre as metodologias são esperados. Devido ao fato de as características de carcaça não serem rotineiramente medidas e, por consequência, bancos de dados com esses fenótipos têm, em geral, um tamanho reduzido, existe a possibilidade do número de informações não ser grande o suficiente para que os modelos mostrem suas diferenças. Contudo, outro aspecto que pode explicar a similaridade entre os modelos quanto aos resultados obtidos, é a própria natureza complexa das características. Segundo Daetwyler et al. (2013), todos os modelos tendem a apresentar a mesma capacidade preditiva quando as características são afetadas por muitos *loci* de pequeno efeito e vice versa.

Da mesma forma que para a acurácia de predição, resultados para o coeficiente de regressão $b(y^*, \text{GEBV})$ e para o MSE (Tabelas 2 e 3), indicaram apenas pequenas diferenças entre as performances de cada método. O menor valor para o coeficiente de regressão foi verificado para EGS, no cenário em que se utilizou o fenótipo ajustado como variável resposta. Isto se deve, muito provavelmente, ao baixo coeficiente de herdabilidade estimado para esta característica (0,08). Nesta situação, é possível que o ajuste do modelo de regressão seja prejudicado devido à alta proporção residual neste pseudo-fenótipo.

Diferentemente do modelo de análise, foi verificado, no presente estudo, que o tipo de pseudo-fenótipo teve influência sobre as acurácias preditivas (Tabela 2). Esse resultado também está de acordo com a literatura (BODDHIREDDY et al., 2014; MOROTA et al., 2014). O fato é que diferentes pseudo-fenótipos apresentam diferentes sinais de natureza genética (DAETWYLER et al., 2013). Por isso, é possível que se encontre resultados distintos quanto às predições genômicas ao se optar por

um ou outro tipo de variável resposta. As acurácias para predição de EBV foram 22% (AOL) e 11% (PCQ) mais baixas do que para predição do fenótipo ajustado. Esses resultados indicam alguma vantagem em se utilizar o fenótipo ajustado ao invés do EBV como pseudo-fenótipo nas predições genômicas, para as características mais herdáveis. Para EGS, que apresenta a menor estimativa de herdabilidade, 0,08 contra 0,20 da AOL e 0,17 do PCQ, observou-se maior vantagem ao se utilizar o EBV como variável resposta.

Tabela 3. Quadrado médio do erro de predição (MSE) de acordo com a característica, pseudo fenótipos e metodologia utilizada para a estimação dos efeitos dos marcadores SNPs.

Característica	Tipo	MSE		
		BRR	BC	BL
Área de olho de lombo (cm ²)	Y*	45,56	45,62	45,56
	EBV	1,95	1,96	1,96
Espessura de gordura (mm)	Y*	3,30	3,33	3,32
	EBV	0,03	0,03	0,03
Peso de carcaça quente (kg)	Y*	261,5	262,0	261,8
	EBV	7,35	7,37	7,36

$MSE = \frac{1}{N} \sum (y_i - GEBV)^2$; BRR = regressão de cumeeira bayesiana; BC = Bayes C; BL = Lasso Bayesiano; Y* = fenótipo corrigido para os efeitos fixos; EBV = valor genético tradicional.

Morota et al. (2014), trabalhando com fenótipo corrigido, em uma série de características em gado de leite, reportaram acurácias de predição variando de 0,05 a 0,18, sendo que, no mesmo estudo, utilizando EBV estas variaram de 0,49 a 0,86. Cabe ressaltar que os referidos autores não ponderaram as predições obtidas a partir do fenótipo ajustado pela raiz quadrada da herdabilidade da característica. Talvez, por isso, a magnitude das diferenças entre os tipos de pseudo fenótipos, reportadas pelos autores, tenha sido mais elevada.

Dividir a correlação entre o fenótipo ajustado e o GEBV pela raiz quadrada da herdabilidade é importante porque essa seria uma aproximação da correlação entre o GEBV e o TBV, o que corresponderia à acurácia verdadeira (PRYCE et al., 2012; MEUWISSEN et al., 2013). Segundo Meuwissen et al. (2013), assumindo-se que o pseudo-fenótipo só é correlacionado com o GEBV por meio do TBV, e que a correlação entre o fenótipo e o TBV não pode ser maior que a raiz quadrada da herdabilidade (h), dividir a correlação entre o fenótipo e o GEBV por h resulta em estimativas não viesadas da acurácia. No cenário em que se utiliza o EBV como pseudo-fenótipo a medida de acurácia deve ser simplesmente a correlação deste com o GEBV (BODDHIREDDY et al., 2014), uma vez que o EBV já é estimativa do TBV.

A acurácia do EBV indica a sua associação com o valor genético verdadeiro. Esse fato tem importância prática na aplicação da seleção genômica em gado de corte, uma vez que essa acurácia pode ser baixa pela quantidade de informações disponíveis (BODDHIREDDY et al., 2014). No presente estudo, os EBVs foram obtidos com base no fenótipo do próprio animal, dessa forma, o número reduzido de informações e as baixas estimativas de herdabilidade das características limitaram as acurácias dos mesmos as quais variaram de baixas a moderadas. Talvez por isso a acurácia das predições genômicas obtidas com as regressões sobre o fenótipo ajustado tenham sido superiores às obtidas com base no EBV.

Em gado de leite, normalmente, se utiliza o EBV ou o dEBV como pseudo-fenótipo nas predições e em ambas as situações tem sido reportadas altas acurácias dos GEBVs (HAYES et al., 2009; VANRADEN et al., 2009; ERBE et al., 2012). Por outro lado, independentemente do tipo de variável resposta, as predições genômicas realizadas em gado de corte têm apresentado acurácias mais baixas, o que tem limitado os benefícios e adoção da seleção genômica (BOLORMAA et al., 2013; VAN EENENNAAM et al., 2014).

Segundo Bolormaa et al. (2013) características com um grande número de registros fenotípicos e animais genotipados e que apresentam alta herdabilidade resultam em maiores acurácias dos GEBVs. Tais exigências são tipicamente satisfeitas, por exemplo, em gado de leite. Para esse setor, de maneira geral, o número de animais com informações para compor a população de referência não tem sido um fator limitante, pelo menos em países como Estados Unidos e Canadá, onde

existem um grande número de touros genotipados (VANRADEN et al., 2009; ERBE et al., 2012). Além disso, os touros com informações genóticas apresentam EBV com alta acurácia, o que indica que o EBV seja muito próximo do próprio TBV, que seria a variável resposta tida como ideal para as estimativas dos efeitos dos SNPs e GEBVs (GUO et al., 2010).

De acordo com Van Eenennaam et al. (2014), diferenças quanto à organização da cadeia produtiva, clareza na definição dos objetivos de seleção e utilização em larga escala das técnicas de reprodução assistida, ajudam a explicar a superioridade da bovinocultura leiteira na aplicação prática da seleção genômica em relação à indústria de gado de corte. Ainda segundo estes autores, em bovinos de corte, os grupos de pesquisa vêm trabalhando de forma isolada, o que faz com que a população de referência disponível para cada um desses grupos seja limitada em termos de abrangência e resultados. Além disso, o fato de as populações criadas para corte serem, em grande parte, formadas por várias raças e/ou uma mistura delas torna mais difícil a definição da população de referência. Caso esta seja formada apenas por animais de mesma raça, limita-se o número de amostras que a compõem e mascaram-se as diferenças entre raças nas predições genômicas dos animais cruzados (WEBER et al., 2012).

Neste aspecto, o fato da raça Nelore ser o grupo genético de maior representatividade na bovinocultura de corte brasileira pode ser uma vantagem quanto à adoção da seleção genômica. Na realidade, pesquisas nessa área já vêm sendo conduzidas no Brasil, mas, da mesma forma que foi comentado em parágrafos anteriores, estas são realizadas por diferentes grupos de melhoramento de forma ainda independente (CARVALHEIRO et al., 2014). Isso faz com que o número de animais na população de referência seja relativamente pequeno para todos os grupos de pesquisa. Isso, de certa forma, tem favorecido estudos de associação genômica ampla (TIZIOTO et al., 2013; UTSUNOMYIA et al., 2013; CESAR et al., 2014) em relação aos trabalhos direcionados à seleção genômica na raça Nelore (NEVES et al., 2014). Por outro lado, no futuro, talvez seja possível unir os vários arquivos de dados que vem sendo formados concomitantemente no Brasil, a fim de que se realizem predições genômicas de forma conjunta e com população de referência suficientemente grande e que garanta altas acuracias das predições.

Sabe-se que, à medida que se aumenta o número de animais na população de referência, a tendência é que se elevem também as acurácias das predições genômicas (BOLORMAA et al., 2013; BODDHIREDDY et al., 2014). Todavia, além do tamanho da amostra, outros fatores podem afetar as acurácias. Destaque para: herdabilidade da característica, densidade do painel de marcadores e nível de desequilíbrio de ligação, relação de parentesco entre os animais do treinamento e validação, arquitetura genética da característica e modelo utilizado (DE LOS CAMPOS et al., 2013). Como os marcadores capturam tanto desequilíbrio de ligação quanto parentesco genético aditivo (VAN EENENNAAM et al., 2014), à medida em que as relações de parentesco diminuem, a acurácia de predição também diminui (DAETWYLER et al., 2013). No presente estudo, o arquivo de dados utilizado foi estruturado em famílias de meio-irmãos. Como era esperado, a estatística $\max r$ (ver definição no material e métodos), calculada pela matriz G foi de 0,25. Já as estatísticas mean_5 e mean_{10} foram 0,19 e 0,17, respectivamente (Figura 1). Esses valores indicam que a relação de parentesco entre as duas populações foi relativamente baixa, ao se tomar por base o trabalho de Clark et al. (2012). No referido estudo, os autores classificaram o parentesco entre a população de referência e a população de validação sob a ótica de três situações. Relação próxima (quando os animais da população de validação tinham 20 meio-irmãos na população de treinamento), relação distante (quando o parentesco era determinado por primos), e sem relação de parentesco. No nosso caso, as estatísticas mean_5 e mean_{10} indicam tendência para relações de parentesco próximas ao parentesco esperado entre primos (relação distante). Essa informação é importante porque significa que a acurácia de predição obtida nessa população pode ser a chamada “*baseline accuracy*” que representa a acurácia devido, principalmente, ao desequilíbrio de ligação e, conseqüentemente, com menos contribuição do parentesco entre os indivíduos (CLARK et al., 2012). Portanto, um dos méritos do presente estudo, foi utilizar na população de referência, animais provenientes de vários rebanhos comerciais. Desta maneira, apesar do número reduzido de informações, a população de referência apresentou maior diversidade genética.

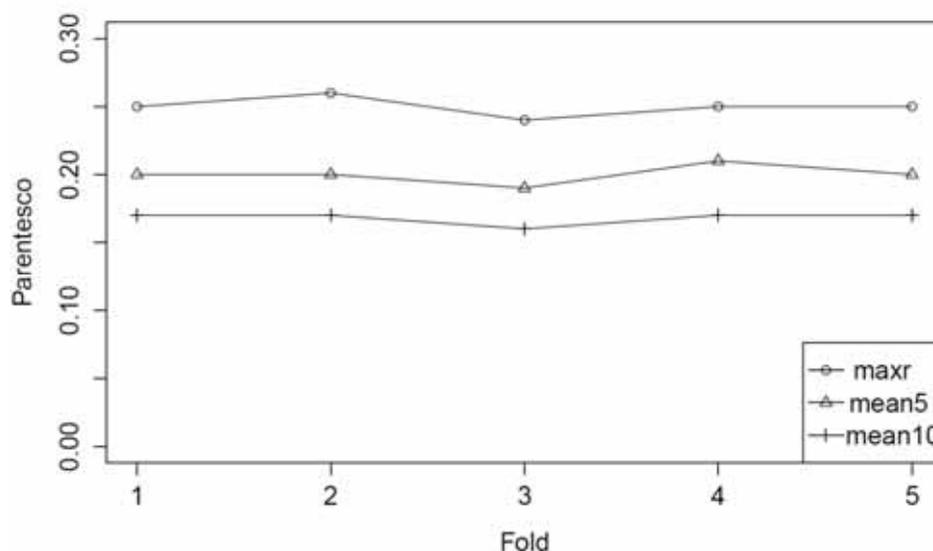


Figura 1. Grau de parentesco entre os animais da população de treinamento e validação, considerando as estatísticas: valor máximo de parentesco entre cada animal da população de validação e todos os animais da população de treinamento (maxr); média dos cinco maiores valores de parentesco entre cada animal da população de validação e todos os animais da população de treinamento (mean5) e média dos dez maiores valores de parentesco entre cada animal da população de validação e todos os animais da população de treinamento (mean10), para cada um dos 5-fold cross-validation.

De maneira geral, os resultados do presente estudo indicaram que as herdabilidades das características, o número de animais na população de referência, assim como a relação de parentesco entre os animais da população de treinamento e validação podem ter sido fatores determinantes para a acurácia dos GEBVs. No entanto, a diversidade genética conseguida com a utilização de animais de diferentes rebanhos, adicionado ao fato do reduzido grau de parentesco aditivo entre os animais do treinamento e validação, pode ter sido importante para a abrangência dos resultados aqui apresentados.

As acurácias dos GEBVs, aqui reportadas, são consideradas de baixa magnitude, ao menos quando confrontadas com resultados obtidos para a maioria das características em gado de leite (HAYES et al., 2009). Porém, a avaliação de touros para características de carcaça, exige teste de progênie, uma vez que os candidatos à seleção não podem ser diretamente avaliados. Isto resulta em aumento de custos e intervalo de gerações. Com a seleção genômica, torna-se possível a avaliação de

animais candidatos assim que seus genótipos sejam conhecidos. Isto permite antecipar a utilização do reprodutor, o que tem impacto favorável quanto ao intervalo de gerações, e, possivelmente, diminuir custos com teste de progênie. Em resumo, com a seleção genômica existe a possibilidade de inclusão, de maneira mais efetiva, das características de carcaça nos programas de melhoramento do gado Nelore.

4. CONCLUSÕES

Para as características de carcaça na população estudada, a variável resposta ou pseudo-fenótipo mais adequado para a estimação dos efeitos dos SNPs, foi a medida fenotípica ajustada para os efeitos fixos. Os modelos BRR, BC e BL podem ser utilizados para a implementação da seleção genômica, obtendo-se as mesmas acurácias de predição. Espera-se aumentar a acurácia das predições genômicas na medida em que mais informações sejam disponibilizadas.

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.

BODDHIREDDY, P.; KELLY, M.J.; NORTHCUTT, S.; PRAYAGA, K.C.; RUMPH, J.; DENISE, S. Genomic predictions in Angus cattle: Comparisons of sample size, response variables, and clustering methods for cross-validation. **Journal of Animal Science**, v.92, p.485–497, 2014.

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.; GODDARD, M.E. Accuracy of prediction of genomic breeding values for residual feed intake and carcass and meat quality in *Bos taurus*, *Bos indicus*, and composite beef cattle. **Journal of Animal Science**, v.91, p.3088-3104, 2013.

CARVALHEIRO, R. Genomic selection in Nelore cattle in Brazil. In: 10th World Congress on Genetic Applied to Livestock Production, 2014, Vancouver, Canadá.

CESAR, A. S. M.; REGITANO, L. C. A.; MOURÃO, G. B.; TULLIO, R. R.; LANNA, D. P. B.; NASSU, R. T.; MUDADO, M. A.; OLIVEIRA, P. S. N.; NASCIMENTO, M. L.; CHAVES, A. S.; ALENCAR, M. M.; SONSTEGARD, T. S.; GARRICK, D. J.; REECY, J. M.; COUTINHO, L. L. Genome-wide association study for intramuscular fat deposition and composition in Nelore cattle. **BMC Genetics**, 15:39, 2014.

CLARK, S. A.; HICKEY, J.M.; DAETWYLER, H.D.; VAN DER WERF, J.H.J. The importance of information on relatives for the prediction of genomic breeding values and implications for the makeup of reference populations in livestock breeding schemes. **Genetics Selection Evolution**, v.44, n.4, 2012.

DAETWYLER, H.D.; CALUS, M.P.L.; PONG-WONG, R.; DE LOS CAMPOS, G.; HICKEY, J.M. Genomic Prediction in Animals and Plants: Simulation of Data, Validation, Reporting, and Benchmarking. **Genetics**, v.193, p.347–365, 2013.

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

ERBE, M.; HAYES, B. J.; MATUKUMALLI, L. K.; GOSWAMI, S.; BOWMAN, P. J.; REICH, 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**, 95:4114–4129, 2012.

ESPIGOLAN, R.; BALDI, F.; BOLIGON, A. A.; SOUZA, F.R.P.; GORDO, D.G.M.; TONUSSI, R.L.; CARDOSO, D.; OLIVEIRA, H.N.; TONHATI, H.; SARGOLZAEI, M.;

SCHENKEL, F.; CARVALHEIRO, R.; FERRO, J.; ALBUQUERQUE, L.G. Study of whole genome linkage disequilibrium in Nelore cattle. **BMC Genomics**, 14:305, 2013.

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

GIANOLA, D. Priors in Whole-Genome Regression: The Bayesian Alphabet Returns. **Genetics**, v.194, p.573–596, 2013.

GUO, G.; LUND, M.S.; ZHANG, Y.; SU, G. Comparison between genomic predictions using daughter yield deviation and conventional estimated breeding value as response variables. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v.127, p.423–432, 2010.

HABIER, D.; TETENS, J.; SEEFRIED, F.R.; LICHTNER, F.; THALLER, G. The impact of genetic relationship information on genomic breeding values in German Holstein cattle. **Genetics Selection Evolution**, v.42, n.5, 2010.

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

LOBATO, J.F.P.; FREITAS, A.K.; DEVINCENZI, T.; CARDOSO, L.L.; TAROUCO, J.U.; VIEIRA, R.M.; DILLENBURG, D.R.; CASTRO, I. Brazilian beef produced on pastures: Sustainable and healthy. **Meat Science**, v.98, p.336–345, 2014.

MEUWISSEN, T. H. E.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Prediction of Total Genetic Value Using Genome-Wide Dense Marker Maps. **Genetics**, v.157, p.1819-1829, 2001.

MEUWISSEN, T.; HAYES, B.; GODDARD, M. Accelerating Improvement of Livestock with Genomic Selection. **Annual Review of Animal Biosciences**, v.1, p.221–237, 2013.

MOROTA, G.; BODDHIREDDY, P.; VUKASINOVIC, N.; GIANOLA, D.; DeNise, S. Kernel-based variance component estimation and whole-genome prediction of pre-corrected phenotypes and progeny tests for dairy cow health traits. **Frontiers in Genetics**, v.5, 2014.

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

PARK, T.; CASELLA, G. The Bayesian Lasso. **Journal of the American Statistical Association**, v.103, n.482, 2008.

PÉREZ, P.; DE LOS CAMPOS, G. BGLR: A Statistical Package for Whole Genome Regression and Prediction. 2013. <http://cran.r-project.org/web/packages/BGLR/vignettes/BGLR-extdoc.pdf>.

PRYCE, J.E.; ARIAS, J.; BOWMAN, P.J.; DAVIS, S.R.; MACDONALD, K.A.; WAGHORN, G.C.; WALES, W.J.; WILLIAMS, Y.J.; SPELMAN, R.J.; 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, 2012.

SCHEFERS, J. M.; WEIGEL, K. A. Genomic selection in dairy cattle: Integration of DNA testing into breeding programs. **Animal Frontiers**, v. 2, n. 1, p. 4–9, 2012.

TIZIOTO, P.C.; DECKER, J.E.; TAYLOR, J.F.; SCHNABEL, R.D.; MUDADU, M.A.; SILVA, F.L.; MOURÃO, G.B.; COUTINHO, L.L.; THOLON, P.; SONSTEGARD, T.S.; ROSA, A.N.; ALENCAR, M.M.; TULLIO, R.R.; MEDEIROS, S.R.; NASSU, R.T.; FEIJÓ, G.L.D.; SILVA, L.O.C.; TORRES, R.A.; SIQUEIRA, F.; HIGA, R.H.; REGITANO, L.C.A. Genome scan for meat quality traits in Nelore beef cattle. **Physiological Genomics**, v.45, p.1012-1020, 2013.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - USDA. **Official United States standards for grades of carcasses beef**. Washington, D.C.: Agricultural Marketing Service, 1997.

UTSUNOMIYA, Y.T.; CARMO, A.S.; CARVALHEIRO, R.; NEVES, H.H.R.; MATOS, M.C.; ZAVAREZ, L.B.; O'BRIEN, A.M.P.; SOLKNER, J.; McEWAN, J.C.; COLE, J.B.; TASSELL, C.P.V.; SCHENKEL, F.S.; SILVA, M.V.G.B.; PORTO NETO, L.R.;

SONSTEGARD, T.S.; GARCIA, J.F. Genome-wide association study for birth weight in Nellore cattle points to previously described orthologous genes affecting human and bovine height. **BMC Genetics**, v.14, n.52, 2013.

VAN EENENNAAM, A.L.; WEIGEL, K.A.; YOUNG, A.E.; CLEVELAND, M.A.; DEKKERS, J.C.M. Applied Animal Genomics: Results from the Field. **Annual Review of Animal Biosciences**, v.2, p.105-139, 2014.

VANRADEN, P.M. Efficient Methods to Compute Genomic Predictions. **Journal of Dairy Science**, 91, 4414-4423, 2008.

VANRADEN, P.M.; VAN TASSELL, C.P.; WIGGANS, G.R.; SONSTEGARD, T.S.; SCHNABEL, R.D.; TAYLOR, J.F.; SCHENKEL, F.S. Invited review: Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. **Journal of Dairy Science**, 92:16–24, 2009.

CAPÍTULO 3 – Estudo de associação genômica ampla para características de carcaça em bovinos da raça Nelore utilizando um modelo poligênico-genômico

RESUMO: Os estudos de associação genômica ampla (GWAS) são uma maneira eficiente de se detectar variantes genéticas associadas com características complexas. A implementação do GWAS por meio da aplicação de um modelo poligênico-genômico é bastante atrativa por propiciar a inclusão, na análise, de todos os animais da população, independentemente dos mesmos apresentarem informações genótípicas ou fenotípicas. O objetivo do presente estudo foi investigar a existência de regiões nos cromossomos que possam estar associadas com a expressão das características de carcaça: área de olho de lombo (AOL), espessura de gordura de cobertura (EGS) e peso de carcaça quente (PCQ), em bovinos da raça Nelore, por meio de um modelo que considera o efeito genético explicado pelos poligenes e pelos marcadores moleculares do tipo SNPs. Com o método utilizado são consideradas nas análises, simultaneamente, todas as informações disponíveis (fenótipos, pedigree e SNPs) por meio de um processo que combina a matriz de parentesco aditivo com a matriz de parentesco genômico. Foram considerados, no modelo, os efeitos fixos de grupo de contemporâneos e da idade ao abate como covariável, além dos efeitos aleatórios de animal e resíduos. A partir dos valores genéticos genômicos obtidos com as soluções das equações dos modelos mistos, foram calculados os efeitos dos marcadores ponderados, de forma iterativa, em função das frequências alélicas e dos efeitos de substituição alélica estimados. Os resultados do estudo de associação foram analisados a partir do percentual da variância explicada por janelas construídas com 100 SNPs consecutivos, representando menos de 1 Mb de tamanho. A variância explicada pelas dez janelas de maior efeito foi de 11,08 % para AOL, 15,10 % para EGS e 11,44 % para PCQ, respectivamente. Estas janelas estão localizadas nos cromossomos 5, 7, 8, 10, 12, 14, 20 e 29 para AOL, 6, 8, 10, 13, 16, 17 e 24 para EGS e 4, 6, 8, 10, 14, 16, 17 e 21 para PCQ. Essas regiões abrigam genes com funções biológicas que podem ser direta ou indiretamente associadas à expressão das características estudadas. As regiões identificadas poderão contribuir para a inclusão destas características no processo de seleção dos animais.

Palavras-chave: espessura de gordura, GWAS, janelas de SNPs adjacentes

ABSTRACT: Genome-wide association studies (GWAS) are an efficient way to detect genetic variants associated with complex traits. GWAS can be implemented using a polygenic-genomic model with the advantage of using all information simultaneously in the process of estimation of genomic breeding values for each animal, independently if the animals have only phenotype or genotype information. The aim of this study was to investigate potential genomic regions affecting the following carcass traits: rib eye area (REA), backfat thickness (BFT), and hot carcass weight (HCW), in Nelore cattle, considering the genetic effect explained by polygenes and by markers. All available information (phenotypes, pedigree and SNPs) were used simultaneously in the analysis by the process which combines pedigree and genomic relationships to obtain mixed models equations solutions. It was considered, in the model, the fixed effects of contemporary groups and slaughter animal age, and the random effects of animal and residual. The SNP effects, weighted according both frequencies and allelic substitution effect, were estimated from the gEBVs obtained. GWAS results were evaluated based on the percentage of the variance explained by 100 adjacent SNP windows. The windows size was smaller than 1 Mb. The variance explained by top 10 windows was 11.08 % to REA, 15.10 % to BFT and 11.44 % to HCW, respectively. These windows were located on chromosomes 5, 7, 8, 10, 12, 14, 20 and 29 to REA, 6, 8, 10, 13, 16, 17 and 24 to BFT and 4, 6, 8, 10, 14, 16, 17 and 21 to HCW. Many genes located into those regions have biological functions related to phenotype expression of the traits. The genomic regions identified may contribute to include these carcass traits as selection criteria.

Keywords: adjacent SNP windows, backfat thickness, GWAS

1. INTRODUÇÃO

Características de carcaça medidas *post mortem* são de grande relevância econômica para a indústria de gado de corte. O peso de carcaça, por exemplo, é a principal medida pela qual se determina o quanto o produtor irá receber por sua produção. A medida de área de olho de lombo está relacionada com o rendimento de cortes nobres da carcaça, enquanto que a espessura de gordura de cobertura indica o grau de acabamento das mesmas, conferindo proteção para a carcaça no momento do resfriamento e congelamento (LOPES et al., 2012).

Apesar da importância, a seleção para essas características tem sido difícil, uma vez que as mesmas se expressam tardiamente na vida dos animais e suas avaliações dependem do abate dos mesmos. Vale salientar que, à exceção do peso de carcaça, a área de olho de lombo e a espessura de gordura podem ser mensuradas por ultrassom. Todavia, a principal justificativa para a utilização destas medidas tomadas *in vivo* é a própria escassez das medidas colhidas pós abate.

Uma opção que pode contribuir para a inclusão das características de carcaça, medidas *post mortem*, no processo de avaliação e seleção dos animais é através da identificação de genes e/ou regiões cromossômicas que sejam associados com a expressão fenotípica das mesmas, uma vez que a seleção auxiliada por marcadores também pode ser realizada com foco em regiões genômicas pré-selecionadas de acordo com a relevância (MOSER et al., 2010; ZHANG et al., 2011). Nesse aspecto, o estudo de associação genômica ampla (GWAS) tem sido uma ferramenta importante na detecção de variantes genéticas associadas com características complexas (LU et al., 2013; UTSUNOMIYA et al., 2013; SANTANA et al., 2014).

Um dos métodos que vêm sendo empregados na implementação da GWAS é o “single-step GWAS – ssGWAS” (WANG et al., 2012). Esse método consiste de uma adaptação do “single-step GBLUP - ssGBLUP (MISZTAL et al., 2009), no qual são utilizadas nas análises, simultaneamente, todas as informações disponíveis (fenótipos, pedigree e SNPs) por meio de um processo que combina a matriz de parentesco aditivo (A) com a matriz de parentesco genômico (G), com posterior resolução dos sistemas de equações dos modelos mistos e predição dos valores

genéticos genômicos (GEBV – *Genomic Estimated Breeding Value*) de todos os animais. Os efeitos dos SNPs são, então, obtidos a partir dos GEBVs dos animais que possuem genótipos (WANG et al., 2012; MISZTAL et al., 2014; WANG et al., 2014).

Com o ssGWAS estimam-se todos os efeitos (fixos e aleatórios) simultaneamente e tem-se a possibilidade de se incorporar na análise todos os animais, independentemente de apresentar informação genotípica e/ou fenotípica. Segundo Fragomeni et al. (2014), com esse método podem-se evitar soluções espúrias para os efeitos dos SNPs devido à amostragem, ao contrário dos métodos bayesianos que podem trazer este problema, por serem dependentes da escolha da *priori*.

Cabe ressaltar que um dos maiores limitantes dos estudos de GWAS tem sido o reduzido número de informações disponíveis para a análise, o que faz com que, em muitas situações, os resultados obtidos não sejam validados em diferentes rebanhos e ambientes, restringindo, dessa forma, a abrangência dos resultados (DEKKERS, 2004). Neste aspecto, a realização da análise considerando um modelo que utiliza toda a informação disponível simultaneamente pode ser importante para se ter uma amostra mais representativa da população. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho foi realizar um estudo de associação genômica ampla, a fim de identificar possíveis regiões cromossômicas com maior efeito sobre as características peso de carcaça quente, área de olho de lombo e espessura de gordura de cobertura em bovinos da raça Nelore por meio de um modelo poligênico-genômico.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Banco de dados fenotípicos e genotípicos

O banco de dados utilizado no presente estudo foi composto por informações *post mortem* para as características: área de olho de lombo (AOL), espessura de gordura subcutânea (EGS) e peso de carcaça quente (PCQ). As mensurações foram realizadas em animais machos da raça Nelore, abatidos com idade média de 731,9 ±

83,0 dias e provenientes de dez fazendas e três diferentes programas de melhoramento genético (DeltaGen, Paint e Nelore Qualitas). A escolha dos animais foi baseada na distribuição dos mesmos em grupos de contemporâneo (GC) definidos como: safra, fazenda e grupo de manejo ao sobreano.

Para a determinação da área de olho de lombo foi utilizado o método do quadrante de pontos, e a espessura de gordura subcutânea foi mensurada com paquímetro com os valores dados em milímetros. Estas duas medidas foram realizadas no músculo *Longissimus dorsi* entre a 12^a e 13^a costela da meia-carcaça esquerda, segundo a metodologia descrita pelo *United States Standards for Grades of Carcass Beef* (USDA Quality Grade, 1997). Na análise de consistência dos fenótipos, realizada para cada característica, foram excluídas observações com medidas de três e meio desvios-padrão acima ou abaixo da média do GC. GCs com menos de 3 animais foram excluídos da análise.

A genotipagem dos animais foi realizada utilizando um painel com 777.962 SNPs (Illumina Bovine HD). Somente SNPs localizados em cromossomos autossômicos e com *genecall score* maior que 0,70 foram considerados para as análises subsequentes. Cinquenta e quatro SNPs foram excluídos do banco de dados por apresentarem a mesma posição no genoma, assim como as amostras com Call Rate < 0,90. O controle de qualidade dos genótipos foi realizado em um processo iterativo considerando os seguintes critérios para exclusão de SNPs: MAF \leq 0,02; HWE p-value \leq 10⁻⁵ e *Call Rate* \leq 0,98.

Após o controle de qualidade dos dados fenotípicos e genotípicos, restaram 1.749 animais com informações para AOL, dos quais 1.569 tinham informações de 462.518 SNPs. Para EGS, o arquivo de dados continha 1.749 animais com informações fenotípicas, dos quais 1.568 apresentavam genótipos para 462.688 SNPs, e PCQ contava com 1.566 animais com fenótipos, sendo 1.409 com genótipos para 450.971 SNPs. Na Tabela 1 encontram-se sumarizadas as estatísticas descritivas para cada característica.

Tabela 1. Estatísticas descritivas da informação fenotípica de cada característica.

Característica	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
Área de olho de lombo (cm ²)	1.749	68,6	8,59	40,0	100,0
Espessura de gordura (mm)	1.749	4,84	2,59	1,0	23,0
Peso da carcaça (kg)	1.566	277,9	23,4	206,7	370,6

N = número de animais com fenótipos; DP = desvio padrão;

Cabe ressaltar que algumas fazendas adotaram a castração dos animais, por isso houve uma maior amplitude nos valores de EGS (Tabela 1). Além disso, existem diferenças quanto à alimentação, ambiente e manejos adotados, específico de cada fazenda, o que faz com que a amplitude total, tanto em EGS quanto em AOL e PCQ, seja alta. Estas diferenças foram consideradas no modelo pela inclusão dos grupos de contemporâneos.

2.2 Análises estatísticas

O programa BLUPf90 (MISZTAL et al., 2002) foi utilizado para a obtenção dos valores genéticos genômicos, aplicando-se um modelo animal unicaracterística, para AOL e EGS, e bicaracterística para PCQ, considerando o efeito aleatório aditivo direto e residual, efeitos fixos de GCs e o efeito linear da idade do animal ao abate como covariável. O PCQ foi adicionado ao modelo como covariável para a característica AOL. Para análise do PCQ foi utilizado o peso à desmama como característica âncora, com o intuito de se corrigir para o efeito de seleção à desmama, comumente realizada com base no peso dos animais. Para o peso à desmama, o modelo incluiu os efeitos aleatórios genéticos aditivo direto e materno, ambiente permanente materno e residual, e os efeitos fixos de GCs e idades da vaca ao parto e do animal (efeitos lineares e quadráticos), como covariáveis. Para a referida característica, o GC foi definido como: safra, fazenda, grupo de manejo ao nascimento e à desmama e sexo.

O modelo geral para as características de carcaça pode ser descrito na forma matricial como:

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

onde \mathbf{y} é o vetor das observações para cada característica; β é o vetor com os efeitos fixos de GC e idade do animal ao abate; a é o vetor com o efeito aditivo de animal, assumindo-se $a \sim N(0, H\sigma_a^2)$, onde H é a matriz que combina as matrizes de parentesco aditivo baseada no pedigree e a matriz de parentesco genômica e σ_a^2 é a variância genética aditiva; e é vetor dos efeitos residuais, assumindo-se $e \sim N(0, I\sigma_e^2)$, onde I é uma matriz identidade e σ_e^2 é a variância dos efeitos residuais; e X e Z são as matrizes de incidência que associam cada observação ao respectivo efeito fixo e aleatório.

A inversa do numerador da matriz de parentesco A^{-1} foi substituída pela H^{-1} para gerar a matriz pedigree-genômica combinada (AGUILAR et al., 2010).

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

onde H^{-1} é a inversa da matriz de parentesco modificada, G^{-1} é a inversa da matriz de parentesco genômica e A_{22}^{-1} é a inversa da matriz de parentesco aditivo para os animais genotipados. A matriz G foi obtida de acordo com VanRaden (2008):

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

onde Z é obtida da subtração $(M - P)$. M é a matriz de genótipos, com colunas representando os marcadores e linhas representando os indivíduos. Cada elemento em M_{ij} foi codificado como 0, 1 ou 2 se o genótipo do indivíduo i para o SNP $_j$ era homocigoto para o primeiro alelo, heterocigoto, ou homocigoto para o segundo alelo, respectivamente. P é a matriz contendo a frequência do segundo alelo p_j , expresso como $2p_j$.

Os efeitos dos SNPs foram obtidos a partir dos valores genéticos genômicos (GEBVs) dos animais genotipados de forma iterativa com auxílio do programa postGSf90. No procedimento descrito em Wang et al. (2012), o GEBV foi computado

uma única vez e foram realizadas duas iterações para estimar os efeitos dos SNPs. Na primeira, assumiram-se ponderadores iguais à unidade os quais foram então calculados em função das frequências alélicas e dos efeitos de substituição alélica estimados, e utilizados na segunda iteração. A equação para computar o efeito dos SNPs pode ser descrita na forma matricial como:

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

onde, \hat{u} é o vetor com o efeito de cada SNP, D é a matriz diagonal contendo ponderadores para o efeito dos SNPs; Z é a matriz de genótipos; \hat{a}_g é o vetor com os valores genéticos preditos para os animais genotipados;

A variância de cada SNP foi calculada multiplicando-se o efeito ao quadrado do SNP i (\hat{u}_i^2) por $2p_iq_i$, onde p_i é a frequência do segundo alelo do SNP i e q_i é $1-p_i$ (ZHANG et al., 2010). O percentual da variância genética explicada por cada janela de 100 SNPs foi, então, calculada de acordo com Wang et al. (2014):

$$\frac{Var(a_i)}{\sigma_a^2} \times 100 \% = \frac{Var(\sum_{j=1}^{100} Z_j \hat{u}_j)}{\sigma_a^2} \times 100 \%$$

onde, a_i é o valor genético de cada região com 100 SNPs adjacentes, σ_a^2 é a variância genética total, Z_j é o vetor com o genótipo do SNP para todos os animais e \hat{u}_j é o efeito estimado para cada SNP dentro de cada janela.

Gráficos do tipo Manhattan, contendo a variância explicada pelas janelas formadas por 100 SNPs adjacentes foram utilizados na identificação das regiões cromossômicas de maior efeito sobre as características. A identificação dos genes presentes nas janelas de maior efeito foi realizada por intermédio do banco de dados do NCBI (*National Center for Biotechnology Information*). O mapa de referência foi o UMD 3.1 (ZIMIN et al., 2009). O software David (HUANG et al., 2009) foi utilizado na análise descritiva dos genes para cada característica.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No primeiro passo do procedimento realizado para computar o efeito dos SNPs e o percentual da variância explicada pelos mesmos, onde a matriz D é uma matriz identidade, as soluções são similares às aquelas esperadas quando se considera o modelo infinitesimal, com vários SNPs de pequeno efeito seguindo uma distribuição normal centrada em zero (MELO et al., 2014). A ponderação é importante para se evidenciar as regiões de maior efeito sobre a característica de interesse, aumentando-se o peso atribuído aos SNPs de maior efeito e diminuindo-se o peso atribuído àqueles de menor efeito (WANG et al., 2014). Em trabalho de simulação, MELO et al. (dados não publicados), observaram que a segunda iteração apresenta maior poder de detecção das regiões de maior efeito e menor ocorrência de resultados falsos positivos, em comparação com a primeira e terceira iterações.

Os resultados do presente trabalho, obtidos da segunda iteração, mostraram janelas que se destacaram quanto à variância explicada para todas as características analisadas (Figura 1). As dez janelas de maior efeito para AOL, EGS e PCQ explicaram 11,08 %, 15,10 % e 11,44 % da variância genética, respectivamente. Estas janelas estão localizadas nos cromossomos 5, 7, 8, 10, 12, 14, 20 e 29 para AOL, 6, 8, 10, 13, 16, 17 e 24 para EGS e 4, 6, 8, 10, 14, 16, 17 e 21 para PCQ, totalizando 41 genes para AOL, 79 para EGS e 58 para PCQ (Tabelas 2, 3 e 4).

Nesse estudo foram encontradas algumas regiões em comum com o trabalho de Tizioto et al. (2013), que avaliaram características de carcaça em bovinos da raça Nelore, como por exemplo, as regiões chr6:11,84Mb-11,84Mb e chr10:54,2-54,6Mb para EGS. Todavia, nem todas as regiões identificadas em ambos os estudos são as mesmas. Isso pode ser explicado pelo fato de que, apesar das magnitudes dos parâmetros genéticos para características de carcaça em bovinos de diversas populações serem similares (ABO-ISMAIL et al., 2014; FORTES et al., 2012), a influência do efeito genético possa se manifestar por genes diferentes e em proporções diferentes nos diversos ambientes. Além disso, pode ser que o uso de metodologias diferentes e diferenças no controle de qualidade, façam com que uma região que possa influenciar uma determinada característica em uma população não esteja sendo sinalizada em outra.

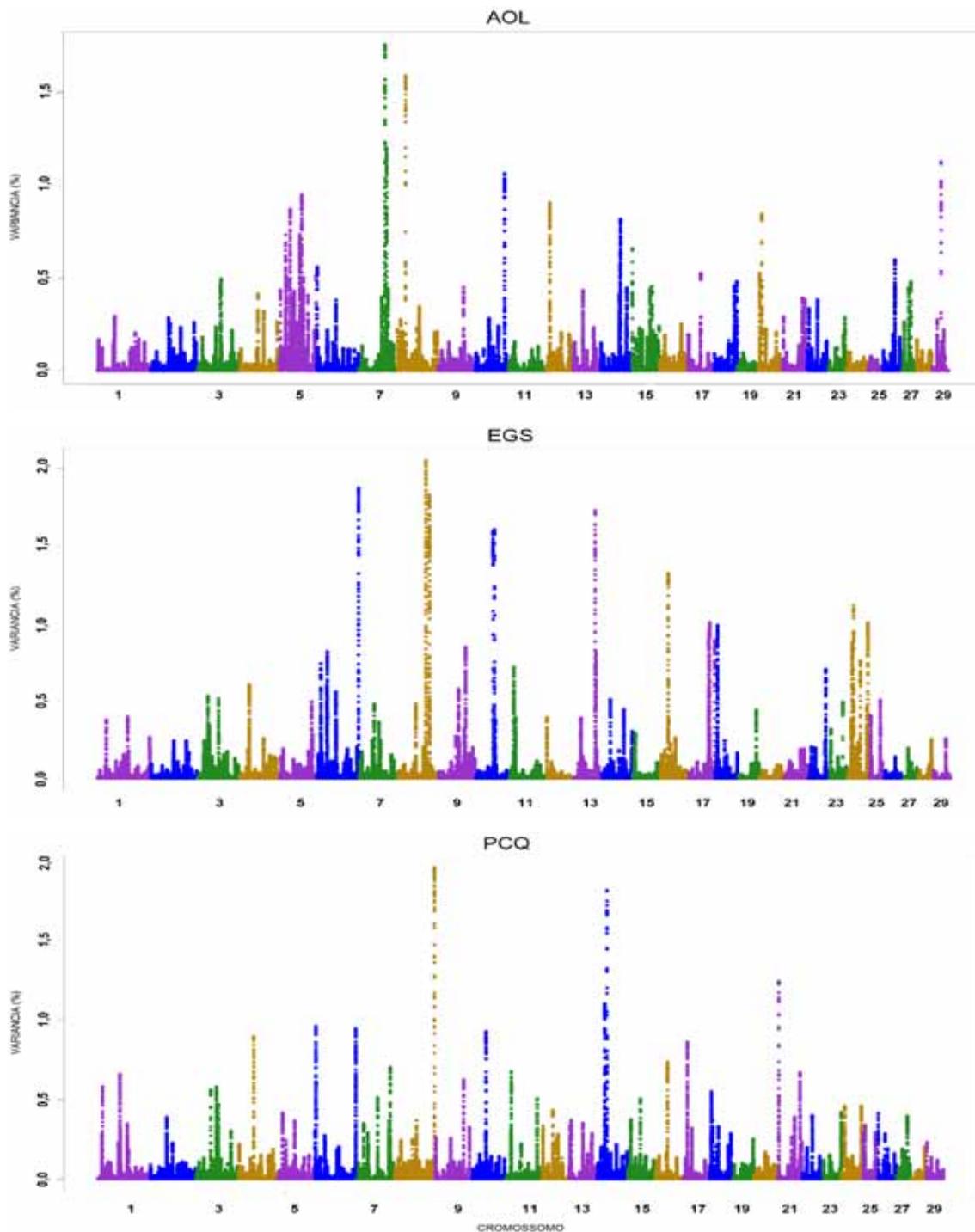


Figura 1. Gráfico do tipo Manhattan com a proporção da variância explicada pelas janelas formadas por 100 SNPs adjacentes para as características: área de olho de lombo (AOL), espessura de gordura subcutânea (EGS) e peso de carcaça quente (PCQ).

Tabela 2. Cromossomo (Chr), posição, identificação dos genes e proporção da variância (VAR) explicada pelas dez janelas de maior efeito para a característica área de olho de lombo (AOL).

Chr	Posição (pb)	Genes	Var (%)
5	34108600 - 34898761	SLC38A1, SCAF11, TRNAC-ACA, ARID2	0,84
5	74084335 - 74493631	LOC101905442, LOC101905402, LOC101905354, RASD2, MB, APOL6	0,95
7	77609555 - 78036808	TRNAE-UC	1,76
7	82358483 - 82707439	TENM2, MIR2462, LOC520730	1,20
8	21487367 - 22408441	DMRTA1, LOC782525, LOC101907527, LOC101907577, CDKN2B, LOC101907743, CDKN2A, MTAP	1,59
10	93064242 - 93697011	CEP128, LOC510673, TSHR, GTF2A1, LOC101905498, STON2	1,06
12	11603434 - 11935366	RGCC, VWA8	0,90
14	54265455 - 54818629	-	0,82
20	9446860 - 10109158	LOC101905425, CARTPT, MCCC2, LOC101902413, BDP1, SERF1A, LOC100847365, SMN1, NAIP	0,84
29	25401967 - 25724197	NAV2, LOC101905156	1,12

Tabela 3. Cromossomo (Chr), posição, identificação dos genes e proporção da variância (VAR) explicada pelas dez janelas de maior efeito para a característica espessura de gordura de cobertura (EGS).

Chr	Posição (pb)	Genes	Var
6	118278729 - 118509372	TBC1D14, CCDC96, MIR2453, TADA2B, GRPEL1, SORCS2	1,87
8	76184672 – 76810492	B4GALT1, LOC101903137, LOC101903091, SPINK4, BAG1, CHMP5, NFX1, AQP7, AQP3, NOL6, UBE2R2, UBAP2	2,05
8	86607283 – 87230586	LOC101907656, BARX1, PTPDC1, LOC521737, MIRLET7A-1, MIRLET7F-1, MIRLET7D, ZNF169, LOC101908010, LOC101907964, CDC42BPA	1,83
10	54254562 – 54907844	LOC101906580, RFX7, TRNASTOP-UCA, LOC101908048, NEDD4, PRTG, PYGO1, DYX1C1	1,59
10	57912228 – 58343816	KIAA1370, ARPP19, MY05A, LOC101904989, MIR1248-2, MYO5C, GNB5, BCL2L10, LOC101905597	1,60
13	64059000 – 65157633	EIF2S2, ASIP, AHCY, LOC101902488, TRNAG-CCC, LOC782136, ITCH, DYNLRB1, MAP1LC3A, PIGU, LOC786401, LOC100295994, TP53INP2, LOC101903101, NCOA6, GGT7, ACSS2, GSS, MYH7B, MIR499, TRPC4AP, EDEM2, LOC101903639, PROCR	1,73
16	24682103 – 24999548	MARK1, C16H1of115, MOSC2, MARC1	1,32
17	61166258 – 61527226	LOC100848583	1,00
24	17017956 – 17509828	-	1,11
24	58406093 – 58723364	ZNF532, LOC510813, TRNAE-UUC, SEC11C, GRP	1,00

Tabela 4. Cromossomo (Chr), posição, genes e proporção da variância (VAR) explicada pelas dez janelas de maior efeito para a característica peso de carcaça quente (PCQ).

Chr	Posição (pb)	Genes	Var (%)
4	49884597 - 50484943	PNPLA8, GPR141, TXNDC3, SFRP4, EPDR1, LOC101906678, STARD3NL, MIR2417, LOC101906784, TRGC6, LOC781951	0,89
6	3506686 - 3885921	ANXA5, LOC781203	0,96
6	118199770 - 118470818	TBC1D14, CCDC96, MIR2453, TADA2B, GRPEL1, SORCS2	0,94
8	107987762 - 108278663	ASTN2, TRNAS-AGA	1,96
10	44798942 - 45584873	GNG2, LOC10190746, C10H14orf166, NID2, LOC613519, LOC100139632, LOC782031, PTGDR, PLEKHO2, PIF1, LOC100336855, OAZ2, LOC100336855, ZNF609, LOC101907658	0,93
14	19379259 - 19778580	LOC100139328, LOC522769, HAS2, LOC515601	1,10
14	24797724 - 25354674	LYN, RPS20, MOS, PLAG1, CHCHD7, SDR16C5, SDR16C6, LOC101907590, PENK, LOC101907667	1,82
16	37037143 - 37377382	DPT, TRNAC-ACA, TRNAC-GCA	0,74
17	10662312 - 11068993	TMEM184C, EDNRA	0,86
21	4684831 - 5422909	GABRG3, LOC783909, VIMP	1,24

Com auxílio do software David (HUANG et al., 2009), foi verificado, na lista de genes identificados para AOL, que o gene CARTPT(20), (entre parênteses o número do cromossomo no qual o gene está localizado), está associado com um fator de saciedade intimamente ligado com as ações da leptina, estando relacionado com fatores regulatórios da alimentação. Segundo Nkrumah et al. (2005), polimorfismos em regiões promotoras da leptina estão associadas com crescimento, consumo de ração, comportamento alimentar e características de carcaça. Para Shin e Chung (2007), o papel da leptina como sinal lipostático regulador do metabolismo energético de todo o corpo, faz da mesma um dos melhores marcadores fisiológicos da ingestão de alimentos, gasto de energia e composição corporal. Ferraz et al. (2009) identificaram associação entre SNPs relacionados ao gene da leptina e rendimento de carcaça quente, área de olho de lombo e espessura de gordura subcutânea na raça Nelore. No presente estudo, o gene identificado foi o CARTPT, cuja função biológica interage com as ações da leptina.

Considerando a mesma característica e com base no banco de dados acessado por meio do software David, foi verificado que o gene TSHR(10) está relacionado com o metabolismo celular da tireóide. Os hormônios tireoidianos desempenham papéis críticos quanto à diferenciação, crescimento, metabolismo e função biológica em todos os tecidos (KLIMIENÉ et al., 2008), podendo, desta forma, favorecer a deposição de músculo na carcaça. Outros dois genes, CDKN2A(8) e CDKN2B(8) estão associados ao processo biológico relacionado com o ciclo celular, no qual estão presentes genes da família TGF β . Segundo McPherron et al. (1997), essa família de genes engloba um grande grupo de fatores de crescimento e de diferenciação que são importantes na regulação do desenvolvimento embrionário e na manutenção da homeostase dos tecidos nos animais adultos. De acordo com Tizioto et al. (2013), os genes presentes nessa via biológica são importantes reguladores do desenvolvimento muscular.

Outro gene identificado para AOL é o SLC38A1(5), que faz parte da família de transportadores de aminoácidos SLC38 (SCHIÖTH et al., 2013). Os aminoácidos são as unidades básicas das proteínas, e regulam vias metabólicas essenciais para a saúde, crescimento e desenvolvimento dos organismos (WU, 2009). A provisão de aminoácidos no ambiente celular, diretamente relacionada com a atividade dos

transportadores, é um fator limitante para a síntese de proteína tecidual durante períodos de crescimento celular rápido (TAYLOR, 2014), sendo, desta maneira, importante para o crescimento muscular. Um achado interessante é que a janela na qual o gene SLC38A1 está inserido apresenta posição no genoma compatível com a região encontrada por Meirelles et al. (2011) associada com AOL na raça Canchim.

As janelas de maior efeito, identificadas para EGS, também, abrigam genes com função conhecida que podem ser associados com a expressão dessa característica. O SORCS2(6), por exemplo, está associado aos níveis de IGF1 e IGFBP, que dentre outras funções, estão relacionados à homeostase de carboidratos no organismo, podendo levar à propensão de acúmulo energético em forma de gordura (KAPLAN et al., 2011). O CDC42BPA(8) é da família do gene CDC42 e está na mesma via metabólica. Esse gene contribui para o desenvolvimento do tecido adiposo em humanos (SHIN et al., 2014). O ASIP(13) já foi relacionado à obesidade em camundongos (BULTMAN et al., 1991), regula o metabolismo de lipídeos em aves (YABUUCHI et al 2010) e está presente no adipócito de bovinos (ALBRECHT et al., 2012). O ACSS2(13) cataliza acetato para síntese lipídica, estando relacionado à produção de ácidos graxos no leite de bovinos leiteiros (BOUWMAN et al., 2011) e também associado a outros genes que estimulam a perda de lipídeos em camundongos (GARRIDO-SÁNCHEZ et al., 2012). Os genes AQP7(8) e AQP3(8) facilitam o efluxo de glicerol dos adipócitos (RODRÍGUEZ, 2014) e estão associados à obesidade em humanos (MIRANDA et al., 2010). O metabolismo de lipídeos apresenta semelhança entre mamíferos, sendo que, os genes aqui identificados por GWAS e que já possuem relatos de associação com características similares em outras espécies, destacam-se como genes candidatos.

Em relação ao PCQ, o gene que se destaca é o PLAG1 que está presente no cromossomo 14. O PLAG1 é um gene que codifica a proteína dedo de zinco que atua como fator de transcrição para vários genes incluindo o IGFII, gene relacionado com a regulação do crescimento e diferenciação celular. O gene PLAG1 já foi associado com características de carcaça nas raças bovinas Hanwoo (SHARMA et al., 2014 e LEE et al., 2013), Wagyu (HOSHIBA et al., 2013), Japanese Black Cattle (NISHIMURA et al., 2012) e Gelbvieh and Simmental (SAATCHI et al., 2014), além de características de crescimento, de ingestão alimentar e reprodutivas em diversas raças

(LITTLEJOHN et al., 2011; UTSUNOMIYA et al., 2012, FORTES et al., 2013, SAATCHI et al., 2014). Fortes et al (2013) observaram que este gene tem grande efeito pleiotrópico, tendo sido correlacionado a várias características de interesse comercial. Segundo os autores, esse gene pode ser utilizado na avaliação genética.

O presente estudo indicou algumas regiões do genoma que se destacaram quanto à percentagem da variância genética explicada para as características de carcaça. Essas regiões abrigam genes candidatos que podem ser importantes para o entendimento dos determinantes genéticos afetando cada uma das características estudadas. Ressalta-se que a análise dos genes identificados foi realizada em uma abordagem descritiva, havendo, dessa forma, a necessidade de se fazer, por exemplo, um mapeamento fino destes genes, visando à identificação das mutações causais que possam ser inseridas em chips customizados. Essas informações podem ser usadas para avaliações genéticas comerciais, propiciando a seleção para características de carcaça.

4. CONCLUSÕES

O estudo de associação indicou algumas regiões cromossômicas de maior efeito abrigando genes candidatos com funções biológicas que podem ser direta ou indiretamente associadas à expressão das características de carcaça: AOL, EGS e PCQ, na raça Nelore. As regiões identificadas ajudam no entendimento do controle genético destas características e poderão contribuir para a inclusão das mesmas no processo de seleção dos animais.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABO-SMAIL, M.K.; VOORT, G.V.; SQUIRES, J.J.; SWANSON, K.C.; MANDELL, I.B.; LIAO, X.; STOTHARD, P.; MOORE, S.; PLASTOW, G.; MILLER, S.P. Single nucleotide polymorphisms for feed efficiency and performance in crossbred beef cattle. **BMC Genetics**, v.15, n.14, 2014.

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, n.2, p.743-752, 2010.

ALBRECHT, E.; KOMOLKA, K.; KUZINSKI, J.; MAAK, S. Agouti Revisited: Transcript Quantification of the ASIP Gene in Bovine Tissues Related to Protein Expression and Localization. **PLOS ONE**, v.7, n.4, 2012.

BOUWMAN, A.C.; BOVENHUIS, H.; VISKER, M.H.P.W.; ARENDONK, J.A.M. Genome-wide association of milk fatty acids in Dutch dairy cattle. **BMC Genetics**, v.12, n.43, 2011.

BULTMAN, S.J.; RUSSELL, L.B.; GUTIERREZ-ESPELETA, G.A.; WOYCHIK, R.P. Molecular characterization of a region of DNA associated with mutations at the agouti locus in the mouse. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.88, p.8062-8066, 1991.

CARVALHEIRO, R. Genomic selection in Nelore cattle in Brazil. In: **10th World Congress on Genetic Applied to Livestock Production**, 2014, Vancouver, Canadá.

CASAS, E.; SHACKELFORD.; KEELE, J.W.; KOOHMARAIE, M.; SMITH, T.P.L.; STONE, R.T. Detection of quantitative trait loci for growth and carcass composition in cattle. **Journal of Animal Science**, v.81, p.2976-2983, 2003.

CASAS, E.; WHITE, S.N.; RILEY, D.G.; SMITH, T.P.L.; BRENNEMAN, R.A.; OLSON, T.A.; JOHNSON, D.D.; COLEMAN, S.W.; BENNETT, G.L.; CHASE JR, C.C. Assessment of single nucleotide polymorphisms in genes residing on chromosomes 14 and 29 for association with carcass composition traits in *Bos indicus* cattle. **Journal of Animal Science**, v.83, p.13–19, 2005.

DEKKERS, J.C.M. Commercial application of marker- and gene-assisted selection in livestock: Strategies and lessons. **Journal of Animal Science**, v.82, p.313-328, 2004.

FERRAZ, J.B.S.; PINTO, L.F.B.; MEIRELLES, F.V.; ELLER, J.P.; REZENDE, F.M.; OLIVEIRA, E.C.M.; ALMEIDA, H.B.; WOODWARD, B.; NKRUMAH, D. Association of

single nucleotide polymorphisms with carcass traits in Nellore cattle. **Genetic and Molecular Research**, v.8, p.1360-1366, 2009.

FERRIANI, L.; ALBUQUERQUE, L.G.; BALDI, F.S.B.; VENTURINI, G.C.; BIGNARDI, A.B.; SILVA, J.A.II.V.; CHUD, T.C.S.; MUNARI, D.P.; OLIVEIRA, J.A. Parâmetros genéticos de características de carcaça e de crescimento de bovinos da raça nelore. **Archivos de Zootecnia**, v.62, n.237, p.123-129, 2013.

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

FORTES, M.R.S.; SNELLING, W.M.; REVERTER, A.; NAGARAG, S.H.; LEHNERT, S.A.; HAWKEN, R.J.; DEATLEY, K.L.; PETERS, S.O.; SILVER, G.A.; RINCON, G.; MEDRANO, J.F.; ISLAS-TREJO, A.; THOMAS, M.G. Gene network analyses of first service conception in Brangus heifers: Use of genome and trait associations, hypothalamic-transcriptome information, and transcription factors. **Journal of Animal Science**, v.90, p.2894–2906, 2012.

FORTES, M.R.S.; KEMPER, K.; SASAZAKI, S.; REVERTER, A.; PRYCE, J.E.; BARENDSE, W.; BUNCH, R.; MCCULLOCH, R.; HARRISON, B.; BOLORMAA, S.; ZHANG, Y.D.; HAWKEN, R.J.; GODDARD, M.E.; LEHNERT, S.A. Evidence for pleiotropism and recent selection in the PLAG1 region in Australian Beef cattle. **Animal Genetics**, v.44, p.636-647, 2013.

FRAGOMENI, B.O.; MISZTAL, I.; LOURENCO, D.L.; AGUILAR, I.; OKIMOTO, R.; MUIR, W.M. Changes invariance explained by top SNP windows over generations for three traits in broiler chicken. **Frontiers in GENETICS**, v. 5, 2014.

GARRIDO-SANCHÉZ, L.; GARCÍA-FUENTES, E.; FERNÁNDEZ-GARCÍA, D.; ESCOTÉ, X.; ALCAIDE, J.; PEREZ-MARTINEZ, P.; VENDRELL, J.; TINAHONES, F.J. Zinc-Alpha 2-Glycoprotein Gene Expression in Adipose Tissue Is Related with Insulin Resistance and Lipolytic Genes in Morbidly Obese Patients. **PLOS ONE**, v.7, n.3, 2012.

HOSHIBA, H.; SETOGUSHI, K.; WATANABE, T.; KINOSHITA, A.; MIZOSHITA, K.; SUGIMOTO, Y.; TAKASUGA, A. Comparison of the effects explained by variations in the bovine *PLAG1* and *NCAPG* genes on daily body weight gain, linear skeletal measurements and carcass traits in Japanese Black steers from a progeny testing program. **Animal Science Journal**, v.84, p.529–534, 2013.

HUANG, D.W.; SHERMAN, B.T.; LEMPICKI, R.A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. **Nature Protocols**, v.4, p.44–57, 2009.

KAPLAN, R.C.; PETERSEN, A.K.; CHEN, M.H.; TEUMER, A.; GLAZER, N.L.; DORING, A.; LAM, C.S.P.; FRIEDRICH, N.; NEWMAN, A.; MULLER, M. et al. A genome-wide association study identifies novel loci associated with circulating IGF-I and IGFBP-3. **Human Molecular Genetics**, 2011.

KLIMIENĖ, I.; MOCKELIŪNAS, R.; ŠPAKAUSKAS, V.; ČERNAUSKAS, A.; SAKALAUŠKIENĖ, R. Metabolic changes of thyroid hormones in cattle. Review. **Veterinarija ir Zootechnika**, v.42, n.64, 2008.

LEE, S.H.; CHOI, B.H.; LIM, D.; GONDRO, C.; CHO, Y.M.; DANG, C.G.; SHARMA, A.; JANG, G.W.; LEE, K.T.; YOON, D.; LEE, H.K.; YEON, S.H.; YANG, B.S.; KANG, H.S.; HONG, S.K. Genome-Wide Association Study Identifies Major Loci for Carcass Weight on BTA14 in Hanwoo (Korean Cattle). **PLOS ONE**, v.8, n.10, 2013.

LITTLEJOHN, M.; GRALA, T.; SANDERS, K.; WALKER, C.; WAGHORN, G.; MACDONALD, K.; COPPIETERS, W.; GEORGES, M.; SPELMAN, R.; HILLERTON, E.; DAVIS, S.; SNELL, R. Genetic variation in *PLAG1* associates with early life body weight and peripubertal weight and growth in *Bos taurus*. **Animal Genetics**, v. 43, p.591-594, 2011.

LOPES, L.S.; LADEIRA, M.M.; MACHADO NETO, O.R.; PAULINO, P.V.R.; CHIZZOTTI, M.L.; RAMOS, E.M.; OLIVEIRA, D.M. Características de carcaça e cortes comerciais de tourinhos Red Norte e Nelore terminados em confinamento. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.41, n.4, p.970-977, 2012.

LU, D.; MILLER, S.; SARGOLZAEI, M.; KELLY, M.; VANDER VOOT, G.; CALDWELL, T.; WANG, Z.; PLASTOW, G.; MOORE, S. Genome-wide association analyses for growth and feed efficiency traits in beef cattle. **Journal of Animal Science**, v.91, p.3612–3633, 2013.

MEIRELLES, S.L.; GOUVEIA, G.V.; GASPARIN, G.; ALENCAR, M.M.; GOUVEIA, J.J.S.; REGITANO, L.C.A. Candidate gene region for control of rib eye area in Canchim beef cattle. **Genetics and Molecular Research**, v.10, n.2, p.1220-1226, 2011.

MELO, T.P.; CARVALHEIRO, R.; TAKADA, L.; BALDI, F.; OLIVEIRA, H.N.; DIAS, M.M.; ALBUQUERQUE, L.G. Genome-wide association of age at first calving in Nelore cattle using phenotypes from genotyped and ungenotyped animals. In: 10th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production, 17 to 23 of august of 2014, Vancouver. **Proceedings of 10th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production**, 2014.

MEUWISSEN, T. H. E.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Prediction of Total Genetic Value Using Genome-Wide Dense Marker Maps. **Genetics**, v.157, p.1819-1829, 2001.

MIRANDA, M.; ESCOTÉ, X.; CEPERUELO-MALLAFRÉ, V.; ALCAIDE, M.J.; SIMÓN, I.; VILARRASA, N.; WABITSCH, M.; VENDRELL, J. Paired Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue Aquaporin-7 Expression in Human Obesity and Type 2 Diabetes: Differences and Similarities between Depots. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.95, n.7, p.3470–3479, 2010.

MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; STRABEL, T.; AUVRAY, B.; DRUET, T.; LEE, D.H. BLUPF90 and related programs (BGF90). Pages 1-2 in Proceedings of the 7th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production, Montpellier, France, August, 2002. Session 28, 2002.

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

MISZTAL, I.; WANG, H.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.; LOURENÇO, D.A.L.; FRAGOMENI, B.O.; ZHANG, X.; MUIR, W.M.; CHENG, H.H.; OKIMOTO, R.;

WING, T.; HAWKEN, R.R.; ZUMBACH, B. FERNANDO, R. GWAS using ssGBLUP. In: **10th World Congress on Genetic Applied to Livestock Production**, 2014, Vancouver, Canadá.

MOKRY, F.B.; HIGA, R.H.; MUDADU, M.A.; LIMA, A.O.; MEIRELLES, S.L.C.; SILVA, M.V.G.B.; CARDOSO, F.F.; OLIVEIRA, M.M.; URBINATI, I.; NICIURA, S.C.M.; TULLIO, R.R.; ALENCAR, M.M.; REGITANO, L.C.A. Genome-wide association study for backfat thickness in Canchim beef cattle using Random Forest approach. **BMC Genetics**, v.14, n.47, 2013.

MOSER, G. KHATKAR, M.S.; HAYES, B.J.; RAADSMA, H.W. Accuracy of direct genomic values in Holstein bulls and cows using subsets of SNP markers. **Genetics Selection Evolution**, v.42, n.37, 2010.

NISHIMURA, S.; WATANABE, T.; MIZOSHITA, K.; TATSUDA, K.; FUJITA, T.; WATANABE, N.; SUGIMOTO, Y.; TAKASUGA, A. Genome-wide association study identified three major QTL for carcass weight including the PLAG1-CHCHD7 QTN for stature in Japanese Black cattle. **BMC Genetics**, v.13, n.40, 2012.

NKRUMAH, J.D.; LI, C.; YU, J.; HANSEN, C.; KEISLER, D.H.; MOORE, S.S. Polymorphism in the bovine leptin gene promoter associated with serum leptin concentration, growth, feed intake, feeding behavior, and measures of carcass merit. **Journal of Animal Science**, v.83, p.20-28, 2005.

RODRIGUEZ, A. Novel Molecular Aspects of Ghrelin and Leptin in the Control of Adipobiology and the Cardiovascular System. **Obesity Facts**, v.7, p.82–95, 2014.

SAATCHI, M.; SCHNABEL, R.D.; TAYLOR, J.F.; GARRICK, D.J. Large-effect pleiotropic or closely linked QTL segregate within and across ten US cattle breeds. **BMC Genomics**, v.15, n.442, 2014.

SANTANA, M.H.A.; UTSUNOMIYA, Y.; NEVES, H.H.R.; GOMES, R.C.; GARCIA, J.F.; FUKUMASU, H.; SILVA, S.L.; OLIVEIRA JÚNIOR, G.A.; ALEXANDRE, P.A.; LEME, P.R.; BRASSALOTI, R.A.; COUTINHO, L.L.; LOPES, T.G.; MEIRELLES, F.V.; ELER, J.P.; FERRAZ, J.B.S. Genome-wide association analysis of feed intake and residual feed intake in Nelore cattle. **BMC Genetics**, v.15, n.21, 2014.

SHARMA, A.; DANG, C.G.; KIM, K.S.; KIM, J.J.; LEE, H. K.; KIM, H.C.; YEON, S.H.; KANG, H.S. Validation of genetic polymorphisms on BTA14 associated with carcass trait in a commercial Hanwoo population. **Animal Genetics**, 2014.

SHIN, S.C.; CHUNG, E.R. Association of SNP marker in the leptin gene with carcass and meat quality traits in korean cattle. **Asian-Australasian Journal of Animal Science**, v.20, n.1, p.1-6, 2007.

SHIN, K.K.; KIM, Y.S.; KIM, J.Y.; BAE, Y.C.; JUNG, J.S. miR-137 Controls Proliferation and Differentiation of Human Adipose Tissue Stromal Cells. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v.33, p.758-768, 2014.

SCHIÖTH, H.B.; ROSHANBIN, S.; HÄGGLUND, M.G.A.; FREDRIKSSON, R. Evolutionary origin of amino acid transporter families SLC32, SLC36 and SLC38 and physiological, pathological and therapeutic aspects. **Molecular Aspects of Medicine**, v.34, p.571-585, 2013.

SNELLING, W.M.; CUSHMAN, R.A.; FORTES, M.R.S.; 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.

TAYLOR, P.M. Role of amino acid transporters in amino acid sensing. **The American Journal of Clinical nutrition**, v.99, p.223-230, 2014.

TIZIOTO, P.C.; DECKER, J.E.; TAYLOR, J.F.; SCHNABEL, R.D.; MUDADU, M.A.; SILVA, F.L.; MOURÃO, G.B.; COUTINHO, L.L.; THOLON, P.; SONSTEGARD, T.S.; ROSA, A.N.; ALENCAR, M.M.; TULLIO, R.R.; MEDEIROS, S.R.; NASSU, R.T.; FEIJÓ, G.L.D.; SILVA, L.O.C.; TORRES, R.A.; SIQUEIRA, F.; HIGA, R.H.; REGITANO, L.C.A. Genome scan for meat quality traits in Nelore beef cattle. **Physiological Genomics**, v.45, p.1012-1020, 2013.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE - USDA. **Official United States standards for grades of carcasses beef**. Washington, D.C.: Agricultural Marketing Service, 1997.

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

VANRADEN, P.M. Efficient Methods to Compute Genomic Predictions. **Journal of Dairy Science**, 91, 4414-4423, 2008.

WANG, H.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; MUIR, W.M. Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. **Genetics Research**, v.94, n.2, p.73-83, 2012.

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

WU, G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. **Amino Acids**, v.37, p.1-17, 2009.

YABUUCHI, M.; BANDO, K.; HIRAMATSU, M.; TAKAHASHI, S.; TAKEUSHI, S. Local agouti signaling protein/melanocortin signaling system that possibly regulates lipid metabolism in adipose tissues of chickens. **Japan Poultry Science**, v.47, p.176-182, 2010.

ZIMIN, A. V.; DELCHER, A.L.; FLOREA, L.; KELLEY, D.R.; SCHATZ, M.C.; PUIU, D.; HANRAHAN, F.; PERTEA, G.; VAN TASSELL, C.P.; SONSTEGARD, T.S. A whole-genome assembly of the domestic cow, *Bos taurus*. **Genome Biology**, v.10, n.4, 2009.

CAPÍTULO 4 – Considerações finais

O presente estudo apresentou resultados sobre seleção genômica para características de carcaça em bovinos da raça Nelore. O arquivo de dados, formado a partir de informações provenientes de várias fazendas, localizadas em diferentes regiões do país e, conseqüentemente, com os animais submetidos à influência de diferentes ambientes de criação, proporcionou uma variedade de situações de natureza prática que pode ter garantido uma maior abrangência, a nível populacional, dos resultados obtidos.

Os resultados mostraram informações importantes quanto à aplicação da seleção genômica para bovinos da raça Nelore. No geral, foi verificado que as predições sofreram influência: (1) da herdabilidade das características, sendo que as características de herdabilidade mais alta apresentaram as maiores acurácias das predições genômicas, e (2) do tipo de pseudo-fenótipo utilizado, sendo a medida fenotípica ajustada para os efeitos fixos a variável resposta mais adequada para se realizar as estimativas dos efeitos dos marcadores e dos valores genéticos genômicos. Foi verificado, também, que os métodos regressão de cunha Bayesiana, Bayes C e Lasso Bayesiano podem ser utilizados nas predições dos efeitos dos marcadores, obtendo-se, praticamente, a mesma acurácia de predição. Basicamente, o número reduzido de amostras e a natureza complexa das características podem explicar, parcialmente, a obtenção de resultados similares entre os modelos.

No decorrer do trabalho, foi possível perceber que, de maneira geral, características com pouca informação e baixa herdabilidade, tendem a apresentar baixa acurácia nas estimativas dos efeitos dos SNPs e, conseqüentemente, dos GEBVs, o que limita os benefícios da seleção genômica. Outros fatores também podem influenciar de sobremaneira a acurácia das predições. Destaque para: o número de amostras, densidade do painel de marcadores e nível de desequilíbrio de ligação, relação de parentesco entre os animais do treinamento e validação, arquitetura genética da característica, modelo utilizado e tipo de variável resposta (DAETWYLER et al., 2013; DE LOS CAMPOS et al., 2013; BODDREDDY et al., 2014).

Recentemente, Van Eenennaam et al. (2014) mostraram as vantagens e desvantagens, assim como o nível de adoção da seleção genômica nos diversos setores produtivos dos animais domésticos, incluindo bovinos de leite e de corte, suínos e aves. Segundo os autores, é impressionante o sucesso dessa nova ferramenta no melhoramento genético em bovinos de leite. Nos demais setores, no entanto, o nível de adoção tem sido menor e, conseqüentemente, os resultados apresentados são ainda modestos. Para gado de corte, eles argumentam que a principal dificuldade é a natureza segmentada do setor. Isso faz com que não haja uma definição clara dos objetivos de seleção. A falta do uso em massa das tecnologias de reprodução, como inseminação artificial, também tem sido citada como uma condição desfavorável à aplicação da seleção genômica em bovinos de corte. Entretanto, é uma questão de tempo para que a bovinocultura de corte siga o exemplo da bovinocultura de leite e passe a usufruir de maneira mais intensa dos benefícios trazidos pela genômica.

No que diz respeito à raça Nelore, os trabalhos com genômica ainda são preliminares, mas vem ocorrendo em várias regiões do país, sendo conduzidos por várias instituições de pesquisa públicas e privadas (CARVALHEIRO, 2014). A expectativa é que as informações genômicas aos poucos sejam incorporadas às avaliações genéticas dos rebanhos do Brasil. Neste aspecto, os resultados do presente estudo são animadores, pois mostraram a viabilidade do uso dos marcadores na seleção de animais sem registros fenotípicos para características de carcaça. Além disto, no estudo de associação genômica ampla, foram identificadas algumas regiões cromossômicas polimórficas que podem estar associadas com a expressão dessas características. As regiões identificadas ajudam a entender como se processa o controle genético nestas características, podendo, desta maneira, contribuir para a inclusão das mesmas no processo de seleção dos animais e servir de base para a realização de estudos de genômica funcional. Sendo assim, é possível concluir que a seleção assistida por marcadores representa uma alternativa viável que permitirá avanços importantes para o melhoramento de características de carcaça na raça Nelore e para a pecuária de corte de maneira geral.