

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 16/08/2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL

ARQUITETURA GENÉTICA DO CONSUMO
ALIMENTAR RESIDUAL EM BOVINOS NELORE

Beatriz Pressi Molina da Silva

Zootecnista

2018

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

**ARQUITETURA GENÉTICA DO CONSUMO
ALIMENTAR RESIDUAL EM BOVINOS NELORE**

Beatriz Pressi Molina da Silva

Orientador: Prof. Dr. Josineudson Augusto II de Vasconcelos Silva

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

2018

O48f Silva, Beatriz Pressi Molina da
Arquitetura genética do consumo alimentar residual em bovinos
Nelore / Beatriz Pressi Molina da Silva. – – Jaboticabal, 2018
x, 85 p. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista,
Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2018
Orientador: Josineudson Augusto II de Vasconcelos Silva
Banca examinadora: Rusbel Raul Aspilcueta Borquis, Henrique
Nunes de Oliveira
Bibliografia

1. Estudo de associação. 2. Frequência alélica. 3. Fst.4. QTL. I.
Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 633.34:631.54

Ficha Catalográfica elaborada pela STATI - Biblioteca da UNESP
Campus de Jaboticabal/SP - Karina Gimenes Fernandes - CRB 8/7418



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: ARQUITETURA GENÉTICA DO CONSUMO ALIMENTAR RESIDUAL EM BOVINOS NELORE

AUTORA: BEATRIZ PRESSI MOLINA DA SILVA

ORIENTADOR: JOSINEUDSON AUGUSTO II DE VASCONCELLOS SILVA

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

Prof. Dr. JOSINEUDSON AUGUSTO II DE VASCONCELLOS SILVA
Departamento de Melhoramento e Nutrição Animal-FMVZ/UNESP / Botucatu/SP

Prof. Dr. RUBEL RAUL ASPILCUETA BORQUIS
Departamento de Zootecnia / Universidade Federal da Grande Dourados - Dourados/MS

Prof. Dr. HENRIQUE NUNES DE OLIVEIRA
Departamento de Zootecnia / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Jaboticabal, 16 de agosto de 2018

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Beatriz Pressi Molina da Silva, nascida em São Paulo – SP em 02 de Outubro de 1992, iniciou o curso de Zootecnia na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp), Botucatu – SP em Março de 2011, tornando-se Zootecnista em Dezembro de 2016. Iniciou o curso de Pós-Graduação em Genética e Melhoramento Animal na Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” em Agosto de 2016, sob orientação do Prof. Dr. Josineudson Augusto II de Vasconcelos Silva. Foi bolsista CAPES, obtendo o título de mestre em Genética e Melhoramento Animal em Agosto de 2018.

EPÍGRAFE

“If it's not fun, you're not doing it right.”
Bob Basso

“...Opte por aquilo que faz seu coração vibrar... Apesar de todas as consequências.”
Osho Rajneesh

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Neila e Mario, por todo amor, incentivo, dedicação e por serem inspiração de vida. Por eles e com eles sempre.

Ao meu orientador professor Augusto pela oportunidade em que me acolheu, por todo conhecimento e dedicação compartilhados. Foi um privilégio conviver e aprender ao seu lado, principalmente pelo exemplo de profissional que transmitiu a mim. Devo agradecê-lo também por tornar o processo agradável, pela paciência, por acreditar no trabalho e pelos momentos de parceria. O meu muito obrigada!

Ao Nelore Qualitas pela disponibilização dos dados e tornar possível a pesquisa de mestrado.

Aos companheiros de pós-graduação e de departamento: Alejandra, Amanda, Cintia, Felipe, Ricardo, Eduardo, Matheus e Ana Beatriz por toda ajuda e companheirismo, fazendo a caminhada mais leve.

Aos amigos de Botucatu e de Jaboticabal por se fazerem presentes nos melhores e piores momentos, vocês são especiais.

Aos membros da banca examinadora da qualificação, Dr. Diercles Francisco Cardoso e Dr. Henrique Nunes de Oliveira pelas correções e contribuições no trabalho.

Aos membros da banca examinadora da defesa, Dr. Rusbel Raul Aspilcueta Borquis e Dr. Henrique Nunes de Oliveira por colaborarem e fazerem parte na minha pós-graduação.

À Universidade Estadual Paulista, tanto FMVZ – Botucatu, quanto FCAV - Jaboticabal por fazerem parte da minha história.

A agência de fomento Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa e tornar possível a realização do mestrado.

A todos que colaboraram com a minha formação. Obrigada!

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	4
2.1 Considerações gerais acerca da eficiência alimentar em bovinos de corte ..	4
2.2 Fatores metabólicos e fisiológicos que afetam o CAR	7
2.3 Abordagem e estudos moleculares na eficiência alimentar	10
2.4 Associação genômica ampla.....	11
2.5 Metodologia ssGBLUP ponderado (WssGBLUP).....	16
3. OBJETIVO GERAL	17
3.1 Objetivos específicos.....	17
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	17
4.1 Dados fenotípicos e pedigree.....	17
4.2 Estimação do consumo alimentar residual	19
4.3 Dados genotípicos – Controle de qualidade e imputação de genótipos.....	19
4.4 Estimação dos componentes de variância	21
4.5 Estudo de associação ampla do genoma.....	22
4.6 Anotação de genes e análise funcional	25
4.7 Diferenciação genética entre grupos divergentes para CAR.....	25
4.8 Estimativa do efeito da substituição alélica	28
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1 Estrutura populacional e desequilíbrio de ligação	29
5.2 Estudo de associação genômica e enriquecimento funcional	33
5.3 Distribuição da frequência alélica, efeito da substituição alélica e índice de fixação de Wright (Fst).	45
6. CONCLUSÃO	57
7. REFERÊNCIAS	58
8. APÊNDICE.....	73

ARQUITETURA GENÉTICA DO CONSUMO ALIMENTAR RESIDUAL EM BOVINOS NELORE

RESUMO – A alimentação é o componente mais dispendioso e relevante na produção de bovinos de corte. Com a necessidade de tornar a bovinocultura de corte mais rentável e sustentável, características de eficiência alimentar ganharam importância, entretanto, apresentam dificuldades pela onerosa obtenção da informação. A característica relacionada a eficiência alimentar e com mais estudos na última década, consumo alimentar residual (CAR), possui independência fenotípica de características de crescimento e de produção. O avanço na utilização da tecnologia de marcadores moleculares, como os SNPs, possibilitou o uso de novas ferramentas genômicas. Neste sentido, é de interesse econômico e científico investigar mecanismos genéticos e biológicos que influenciam o CAR. O objetivo do estudo foi identificar regiões genômicas associadas ao CAR, avaliar diferenças genômicas em grupos contrastantes de animais, além de estimar os efeitos da substituição alélica de SNP que apresentem diferentes frequências alélicas em bovinos Nelore (*Bos indicus*). Foram utilizadas informações fenotípicas de 946 animais participantes do teste de eficiência alimentar nos anos de 2010 a 2017, com informação de genótipos de 956 animais. O modelo abordado para predição dos valores genéticos foi o WssGBLUP/S2, e a cada iteração foram reestimados efeitos de SNPs a partir de valores genético genômico (GEBVs). Foram encontradas oito regiões explicando variância genética total acima de 1%, totalizando 12,25% da variância genética total do CAR, localizadas nos cromossomos 5, 6, 9, 11, 14, 17 e 27, com 71 genes identificados, indicando existência de QTL associados ao CAR nestas regiões do genoma. A classificação de genes quanto a função biológica foi realizada pelo pacote topGO e as principais vias metabólicas associadas ao CAR foram relacionadas com função mitocondrial e metabolismo energético. O CAR apresentou estimativa de herdabilidade moderada (0,24) utilizando matriz genômica associada à matriz de parentesco (H). A partir do fenótipo ajustado, 20% dos animais presentes nos extremos da característica foram divididos em eficientes e não eficientes. Foi realizado teste exato de Fisher ($p < 0,05$) e corrigido para taxa de falso positivo (FDR) ($q < 0,05$), resultando em 104 SNPs significativos com diferenças alélicas entre os grupos. Foi calculado, para cada SNP diferenciado entre os grupos divergentes, o efeito da substituição aditiva alélica, resultando a soma para cada efeito o valor de 0,51% da variância genética aditiva para o CAR. Para identificar regiões do genoma selecionadas de forma divergente em relação aos grupos contrastantes para o CAR foi utilizado o estimador índice de fixação (Fst). O valor máximo de Fst para janelas de 100kb com 50kb de sobreposição foi de 0,025, com média de 0,022. O baixo valor de Fst demonstra baixa diferenciação genética entre os grupos, e sustenta a estrutura da população visualizada na análise de PCA. As 10 janelas com maiores valores de Fst estavam presentes nos cromossomos 4, 6, 9, 14, 23 e 25, apresentando 8 genes associados a estas regiões. Estas regiões demonstram quais genes possivelmente sofrem modificações para adaptação a seleção do CAR. A contínua seleção para o CAR provavelmente irá alterar as frequências alélicas e evidenciar as forças de seleção em diferentes regiões do genoma, diferenciando os grupos contrastantes. Os genes identificados podem fornecer informações adicionais sobre regiões QTL, devem

ser considerados em estudos de associação, genômica funcional e utilizados em programas de melhoramento genético, como ferramenta para aumentar a eficiência da seleção do CAR.

Palavras-chave: estudo de associação, frequência alélica, Fst, QTL

GENETIC ARCHITECTURE OF RESIDUAL FEED INTAKE IN NELORE CATTLE

ABSTRACT – Feeding is the most expensive and relevant component in the production of beef cattle. With the need to make beef cattle production more profitable and sustainable, feed efficiency traits have gained importance, however, they present difficulties due to the onerous obtaining of the information. The trait related to feed efficiency and with more studies in the last decade, residual feed intake (RFI), has phenotypic independence of growth and production traits. Advances in the use of molecular marker technology, such as SNPs, provide new genomic tools. In this sense, it is of economic and scientific interest to investigate genetic and biological mechanisms that influence RFI. The objective of the study was to identify genomic regions associated with RFI, and in contrasting groups of animals, to evaluate genomic differences and to estimate the effects of allelic substitution of SNPs that present different allelic frequencies in Nelore (*Bos indicus*) cattle. Phenotypic information from 946 animals participating in the feed efficiency test was used from 2010 to 2017, with information on 956 animals genotypes. The model addressed for prediction of genetic values was the WssGBLUP/S2, and at each iteration were re-estimated effects of SNPs from genomic genetic values (GEBVs). Eight regions were found explaining over 1% of the total genetic variance, and accounting for 12.25% of the total genetic variance of the RFI, located on chromosomes 5, 6, 9, 11, 14, 17 and 27, with 71 genes identified, indicating existence of QTLs associated with RFI in these regions of the genome. The classification of genes for biological function was performed by the topGO package and the main metabolic pathways associated with CAR were related to mitochondrial function and energy metabolism. The RFI presented an estimate of moderate heritability (0.24) using pedigree-genomic relationship matrix (H). From the adjusted phenotype, 20% of the animals present at the extremes of the trait were divided into efficient and non-efficient. Fisher's exact test ($p < 0.05$) and corrected for false positive rate (FDR) ($q < 0.05$) were performed, resulting in 104 significant SNPs with allelic differences between groups. The effect of the allelic additive substitution was calculated for each differentiated SNP between the divergent groups, resulting in the sum of 0.51% of the additive genetic variance for the RFI for each effect. In order to identify regions of the genome that were differently selected in relation to the groups contrasting for CAR, the fixation index (Fst) was used. The maximum value of Fst for 100kb windows with 50kb of overlap was 0.025, with an average of 0.022. The low Fst value demonstrates low genetic differentiation between the groups, and supports the population structure visualized in the PCA analysis. The 10 windows with higher Fst values were present in chromosomes 4, 6, 9, 14, 23 and 25, presenting 8 genes associated to these regions. These regions demonstrate which genes may undergo modifications to fit RFI selection. The continuous selection for the RFI probably will alter the allelic frequencies and evidence the selection forces in different regions of the genome, differentiating the contrasting groups. The identified genes can provide additional information on QTL regions, should be considered in association studies, functional genomics and used in breeding programs as a tool to increase the efficiency of RFI selection.

Keywords: association study, allele frequency, Fst, QTL

1. INTRODUÇÃO

O componente mais dispendioso e relevante na produção de bovinos de corte é a alimentação, representando até 80% do custo total, dependendo do sistema de produção (ARTHUR; ARCHER; HERD, 2004; LOWE et al., 2009). Considerando o aumento da demanda da produção, aliada a questões ambientais e custos com alimentação, o bovino eficiente torna-se cada vez mais desejável.

A eficiência alimentar é importante característica, capaz de identificar animais com menor consumo alimentar produzindo mesma quantidade de carne. A seleção de animais eficientes otimiza a produção de bovinos de corte, aumenta a rentabilidade e sustentabilidade ao reduzir o impacto ambiental, diminuindo uso de recursos naturais, gases de efeito estufa e de dejetos sólidos, sem comprometer o desempenho animal (ARTHUR; HERD, 2008; HEGARTY et al., 2007; NKRUMAH et al., 2006).

Vários índices estimam a eficiência alimentar, o CAR foi um índice proposto por Koch et al. (1963), definido como a diferença entre o consumo observado e o consumo predito, baseado no ganho médio diário (GMD) e peso metabólico ($PV^{0,75}$) dos animais. O resíduo da regressão da predição determina o valor do CAR e sua forma de calcular atribui independência fenotípica de características de crescimento, como taxa de crescimento e tamanho corporal, representadas respectivamente pelo ganho médio diário (GMD) e peso vivo metabólico ($PV^{0,75}$) (HERD; ARTHUR, 2009). Assim, animais negativos para o CAR são mais eficientes, apresentando o consumo observado menor do que o predito para o ganho observado, e os animais menos eficientes tem CAR positivo, caracterizando consumo observado maior do que o predito.

O potencial econômico da característica nos EUA foi estimado e constatado que a redução de 10% do CAR, equivalente a redução de 0,91kg de MS/dia do consumo diário por animal, reduz mais de um bilhão de dólares por ano (WEABER et al., 2013). A utilização das características de eficiência alimentar possui dificuldades de obtenção da informação para serem utilizadas no processo de seleção (ROLF et al., 2011). Em bovinos Nelore (*Bos taurus indicus*), há escasso conhecimento das estimativas de componentes de variância, parâmetros genéticos e correlações genéticas com outras características de importância

econômica e poucos estudos genômicos relatados na raça (SANTANA et al., 2014).

O sequenciamento do genoma bovino possibilitou o desenvolvimento de painéis comerciais com grande número de marcadores moleculares do tipo SNP, permitindo capturar a variação genética e detecção de *loci* de características quantitativas (QTL – do inglês *Quantitative trait locus*) de características complexas por meio de estudos de associação genômica ampla (GWAS – do inglês *Genome Wide Association Studies*) (ELSIK; TELLAM; WORLEY, 2009; HAYES et al., 2007). Os estudos de GWAS tem como base o desequilíbrio de ligação (LD) entre marcador e a variante causal com frequência suficiente para detecção, pressupondo que pelo menos um SNP esteja em LD com a variante associada ao fenótipo (CANTOR; LANGE; SINSHEIMER, 2010)

As diferenças nas frequências alélicas e extensão do desequilíbrio de ligação dos marcadores entre taurinos (*Bos taurus*) e zebuínos refletem, conseqüentemente, diferentes efeitos de marcadores identificados entre as raças (TIZIOTO et al., 2013). A montagem do genoma e grande maioria dos GWAS foram realizados em animais taurinos, portanto, identificar regiões genômicas e genes do CAR em zebuínos, principalmente na raça Nelore, contribui com informações genômicas especificamente da raça de maior representatividade nacional. A integração de informação molecular a métodos tradicionais de seleção diminui o intervalo de gerações, aumenta acurácia e incrementa a resposta de seleção, surgindo como auxílio aos programas de melhoramento genético animal (DEKKERS, 2007).

A comparação das frequências alélicas entre populações selecionadas para diferentes finalidades fornece indícios de regiões no genoma sujeitas a diferenciação genética. A seleção artificial através da domesticação resultou em aumento da diversidade entre recentes populações bovinas. Esta diversidade inclui variação na morfologia, fisiologia, produção e fertilidade (CHEN et al., 2016). Avaliar os diferentes padrões de diferenciação genética tem aplicabilidade em estudos de domesticação, formação de raças, estrutura populacional e conseqüências de seleção (KIJAS et al., 2012). Porém, além da seleção, a divergência genética nas frequências alélicas pode ter origem devido à deriva

genética e endogamia. Entretanto, a endogamia deve afetar todos *loci* igualmente, e a deriva genética deve afetar os *loci* de forma aleatória, não originando LD entre *loci* adjacentes, que é o esperado em seleção artificial (MACEACHERN et al., 2009).

Para detectar alterações ocasionadas por seleção em diferentes regiões do genoma, diferentes métodos foram propostos, e um deles é o índice de fixação (F_{st}), que é medida proposta capaz de identificar diferenciação genética (WEIR; CAROLINA; HILL, 2002; WRIGHT, 1950)

Estudos de GWAS são utilizados para identificação de QTL para características de importância produtiva (HAWKEN et al., 2012; MACEACHERN et al., 2009). Dessa forma, o GWAS informa relevantes descobertas sobre a arquitetura genética de características complexas e oferece oportunidade para análises posteriores. Análises como a distribuição da frequência alélica, diferenciação genética entre grupos divergentes e o efeito da substituição dos SNPs fornecem subsídios adicionais para entender a base biológica da característica e a estrutura populacional (ALLEN et al., 2010).

A motivação do trabalho foi identificar genes de acordo com suas funções biológicas que influenciam o consumo alimentar residual, avaliar diferenças genômicas que ocorrem entre grupos contrastantes e a contribuição para variância genética em grupos divergentes do CAR, fornecendo informações sobre a arquitetura genética da característica em animais contrastantes. Diferenças encontradas na estrutura populacional podem auxiliar estudos de sequenciamento, mapeamento fino em busca de variantes causais e estimativas acuradas dos efeitos de cada marcador.

Considerações finais

Os resultados deste estudo fornecem informações preliminares sobre a arquitetura genética do CAR. Os genes candidatos encontrados em GWAS e em janelas de F_{st} contribuem para compreensão de como podem afetar o fenótipo e como a população se adapta a pressão seletiva. Além disto, esta população possui recente seleção para o CAR, sendo que as frequências alélicas provavelmente serão alteradas ao longo do tempo na direção da seleção para a característica desejada, diferenciando os grupos para futuramente produzir assinaturas de seleção na população e investigações na raça.

6. CONCLUSÃO

O estudo permitiu a identificação de SNPs, regiões cromossômicas e genes candidatos associados ao consumo alimentar residual (CAR) em bovinos Nelore. Os genes identificados possuem função biológica que influenciam a eficiência alimentar e devem contribuir para a formação de uma base genética em bovinos Nelore. O padrão da diferenciação genética entre os grupos contrastantes para CAR foi consistente com a estrutura da população, indicando regiões e genes que possivelmente sofrem modificações para adaptação a seleção. Os genes identificados podem fornecer informações adicionais sobre regiões QTL, e devem ser considerados em estudos de associação, genômica funcional e utilizados em programas de melhoramento genético, como ferramenta para aumentar a eficiência da seleção do CAR.

7. REFERÊNCIAS

- AGUILAR, I. et al. Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score¹. **Journal of Dairy Science**, v. 93, n. 2, p. 743–752, 2010.
- AKEY, J. M. et al. Interrogating a high-density SNP map for signatures of natural selection. **Genome Research**, v. 12, p. 1805–1814, 2002.
- ALEXA, A.; RAHNENFUHRER, J. **topGO: Enrichment Analysis for Gene Ontology**. Disponível em: <<http://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/topGO.html>>.
- ALTSHULER, D. M. et al. An integrated map of genetic variation from 1,092 human genomes. **Nature**, v. 491, n. 7422, p. 56–65, 2012.
- ANEKAL, P. V.; YONG, J.; MANSER, E. Arg kinase-binding protein 2 (ArgBP2) interaction with α -actinin and actin stress fibers inhibits cell migration. **Journal of Biological Chemistry**, v. 290, n. 4, p. 2112–2125, 2015.
- ARCHER, J. A. et al. Potential for selection to improve efficiency of feed use in beef cattle: a review. **Australian Journal of Agricultural Research**, v. 50, p. 147–161, 1999.
- ARCHER, J. A. et al. Optimum postweaning test for measurement of growth rate, feed intake, and feed efficiency in British breed cattle. The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at: Optimum Postweanin. n. SEPTEMBER, p. 2024–2032, 1997.
- ARDLIE, K. G.; KRUGLYAK, L.; SEIELSTAD, M. Patterns of linkage disequilibrium in the human genome. **Nature Reviews Genetics**, v. 3, n. 4, p. 299–309, 2002.
- ARDLIE, K. G.; LUNETTA, K. L.; SEIELSTAD, M. Testing for population subdivision and association in four case-control studies. **American journal of human genetics**, v. 71, n. 2, p. 304–11, 2002.
- ARIAS, J. A. et al. A high density linkage map of the bovine genome. **BMC Genetics**, v. 10, p. 1–12, 2009.
- ARTHUR, J. P. F.; HERD, R. M. Residual feed intake in beef cattle. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 37, n. spe, p. 269–279, 2008.
- ARTHUR, P. F. et al. **Maternal productivity of Angus cows divergently selected for post-weaning residual feed intake**. Australian Journal of Experimental Agriculture. **Anais...**2005
- ARTHUR, P. F.; ARCHER, J. A.; HERD, R. M. Feed intake and efficiency in beef cattle: overview of recent Australian research and challenges for the future. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, v. 44, n. 5, p. 361, 2004.

ARTHUR, P. F.; RENAND, G.; KRAUSS, D. Genetic and phenotypic relationships among different measures of growth and feed efficiency in young Charolais bulls. **Livestock Production Science**, v. 68, n. 2–3, p. 131–139, 2001.

BALDING, D. J. A tutorial on statistical methods for population association studies. **Nature Reviews Genetics**, v. 7, n. 10, p. 781–791, 2006.

BALDWIN, R. L. et al. Manipulating metabolic parameters to improve growth rate and milk secretion. **Journal of animal science**, v. 51, n. 6, p. 1416–1428, 1980.

BALDWIN, R. L.; SAINZ, R. D. Energy Partitioning and Modeling in Animal Nutrition. **Annual Review of Nutrition**, v. 15, p. 191–211, 1995.

BARABÁSI, A. L.; OLTVAI, Z. N. Network biology: Understanding the cell's functional organization. **Nature Reviews Genetics**, v. 5, n. 2, p. 101–113, 2004.

BARENDSE, W. et al. A validated whole-genome association study of efficient food conversion in cattle. **Genetics**, v. 176, n. 3, p. 1893–1905, 2007.

BARENDSE, W. et al. Genome wide signatures of positive selection: The comparison of independent samples and the identification of regions associated to traits. **BMC Genomics**, v. 10, p. 1–15, 2009.

BARTHA, T.; SAYED-AHMED, A.; RUDAS, P. Expression of leptin and its receptors in various tissues of ruminants. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 29, n. 1, p. 193–202, 2005.

BARTON, N. H.; SLATKINT, M. A quasi-equilibrium theory of the distribution of rare alleles in a subdivided population. **Heredity**, v. 56, n. 3, p. 409–415, 1986.

BASARAB, J. A. et al. Residual feed intake and body composition in young growing cattle. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 83, n. 2, p. 189–204, 2003.

BELLMANN, O. et al. Beef versus dairy cattle: A comparison of metabolically relevant hormones, enzymes, and metabolites. **Livestock Production Science**, v. 89, n. 1, p. 41–54, 2004.

BENJAMINI, Y.; HOCHBERG, Y. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. **Journal of the Royal Statistical Society B**, v. 57, n. 1, p. 289–300, 1995.

BIF. Beef Improvement Federation. Guidelines For Uniform Beef Improvement Programs.(9th. Edition)Athens, GA, 2010.

BLAIR, E. E. et al. Relationship between residual feed intake and female reproductive measurements in heifers sired by high–or low–residual feed intake Angus bulls¹. **The Professional Animal Scientist**, v. 29, n. 1, p. 46–50, 2013.

BOLORMAA, S. et al. Genome-wide association studies for feedlot and growth traits in cattle. **Journal of Animal Science**, v. 89, n. 6, p. 1684–1697, 2011.

BOLORMAA, S. et al. Detection of quantitative trait loci in *Bos indicus* and *Bos taurus* cattle using genome-wide association studies. **Genetics Selection Evolution**, v. 45, n. 1, p. 43, 2013.

BOUWMAN, A. C.; HAYES, B. J.; CALUS, M. P. L. Estimated allele substitution effects underlying genomic evaluation models depend on the scaling of allele counts. **Genetics Selection Evolution**, v. 49, n. 1, p. 1–13, 2017.

BROOKES, A. J. The essence of SNPs. **Gene**, v. 234, n. 2, p. 177–186, 1999.

BUSH, W. S.; MOORE, J. H. Chapter 11: Genome-Wide Association Studies. **PLoS Computational Biology**, v. 8, n. 12, 2012.

BUTLER, W. R. **Energy balance relationships with follicular development ovulation and fertility in postpartum dairy cows**. *Livestock Production Science. Anais...*2003

CADZOW, M. et al. A bioinformatics workflow for detecting signatures of selection in genomic data. **Frontiers in Genetics**, v. 5, n. AUG, 2014.

CÁNOVAS, A. et al. Multi-tissue omics analyses reveal molecular regulatory networks for puberty in composite beef cattle. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, 2014.

CANTOR, R. M.; LANGE, K.; SINSHEIMER, J. S. Prioritizing GWAS Results: A Review of Statistical Methods and Recommendations for Their Application. **American Journal of Human Genetics**, v. 86, n. 1, p. 6–22, 2010.

CARDOSO, D. F. et al. Genome-wide scan reveals population stratification and footprints of recent selection in Nelore cattle. **Genetics Selection Evolution**, v. 50, n. 1, p. 1–12, 2018.

CASTILHOS, A. M. et al. Eficiência alimentar em bovinos Nelore selecionados para peso pósdesmame. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 39, n. 11, p. 2486–2493, 2010.

CHANG, C. C. et al. Second-generation PLINK: Rising to the challenge of larger and richer datasets. **GigaScience**, v. 4, n. 1, p. 1–16, 2015.

CHEN, M. et al. Identification of selective sweeps reveals divergent selection between Chinese Holstein and Simmental cattle populations. **Genetics Selection Evolution**, v. 48, n. 1, p. 1–12, 2016.

CHEN, Y. et al. Global gene expression profiling reveals genes expressed differentially in cattle with high and low residual feed intake. **Animal Genetics**, v. 42, n. 5, p. 475–490, 2011.

CIRULLI, E. T.; GOLDSTEIN, D. B. Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing. **Nature Reviews Genetics**, v. 11, n. 6, p. 415–425, 2010.

COCKERHAM, C. C. Variance of Gene Frequencies. **Evolution**, v. 23, n. 1, p. 72, 1969.

CREWS, D. H. Genetics of efficient feed utilization and national cattle evaluation: A review. **Genetics and Molecular Research**, v. 4, n. 2, p. 152–165, 2005.

CROWLEY, J. J. et al. Phenotypic and genetic parameters for different measures of feed efficiency in different breeds of Irish performance-tested beef bulls. **Journal of Animal Science**, v. 88, n. 3, p. 885–894, 2010.

CULBERTSON, M. M. et al. Optimum measurement period for evaluating feed intake traits in beef cattle. **Journal of Animal Science**, v. 93, n. 5, p. 2482–2487, 2015.

DAETWYLER, H. D. et al. Whole-genome sequencing of 234 bulls facilitates mapping of monogenic and complex traits in cattle. **Nature Genetics**, v. 46, n. 8, p. 858–865, 2014.

DAMIRAN, D. et al. Use of residual feed intake as a selection criterion on the performance and relative development costs of replacement beef heifers. **Professional Animal Scientist**, v. 34, n. 2, p. 156–166, 2018.

DEKKERS, J. C. M. Prediction of response to marker-assisted and genomic selection using selection index theory. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 124, n. 6, p. 331–341, 2007.

DEL CLARO, A. C.; MERCADANTE, M. E. Z.; SILVA, J. A. I. V. Meta-análise de parâmetros genéticos relacionados ao consumo alimentar residual e a suas características componentes em bovinos. **Pesquisa Agropecuaria Brasileira**, v. 47, n. 2, p. 302–310, 2012.

DU, F. X.; CLUTTER, A. C.; LOHUIS, M. M. Characterizing linkage disequilibrium in pig populations. **International Journal of Biological Sciences**, v. 3, n. 3, p. 166–178, 2007.

ELSIK, C. G.; TELLAM, R. L.; WORLEY, K. C. The Genome Sequence of Taurine Cattle: A window to ruminant biology and evolution. **Science (New York, N.Y.)**, v. 324, n. 5926, p. 522–528, 2009.

ERHARDT, A. et al. Replication and meta-analysis of TMEM132D gene variants in panic disorder. **Translational Psychiatry**, v. 2, n. July, 2012.

ESPIGOLAN, R. et al. Study of whole genome linkage disequilibrium in Nellore cattle. **BMC Genomics**, v. 14, n. 1, 2013.

FALCONER, D. . **Introdução a genética quantitativa**. Viçosa: [s.n.].

FALCONER, D. .; MACKAY, T. F. C. **Introduction to quantitative genetics**. Pearson ed. New York: [s.n.].

FALLON, J. H.; LESLIE, F. M. Distribution of dynorphin and enkephalin peptides in the

rat brain. **Journal of Comparative Neurology**, v. 249, n. 3, p. 293–336, 1986.

FARJALLA, Y. B. **Desempenho , características de carcaça e qualidade de carne de bovinos Nelore estratificados pela eficiência através do consumo alimentar residual**. [s.l.] Universidade de São Paulo Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, 2009.

FLYNN, M. P.; HURLEY, D. L. Growth hormone transcription factor ZN-16 genomic coding regions are composed of a single exon and are evolutionarily conserved in mammals. **Gene**, v. 368, n. 1–2, p. 78–83, 2006.

FORNERIS, N. S. et al. Quality control of genotypes using heritability estimates of gene content at the marker. **Genetics**, v. 199, n. 3, p. 675–681, 2015.

FORTES, M. R. S. et al. Evidence for pleiotropism and recent selection in the PLAG1 region in Australian Beef cattle. **Animal Genetics**, v. 44, n. 6, p. 636–647, 2013.

GIBB, D. J.; MCALLISTER, T. A. **The impact of feed intake and feeding behaviour of cattle on feedlot and feedbunk management**. Proc. 20th Western Nutrition Conf. **Anais...**1999Disponível em: <http://www.balancedbeef.com/extension_doc/wnc_intake.pdf>

GLASS, M.; BILLINGTON, C.; LEVINE, A. Opioids, food reward, and macronutrient selection. In: BERTHOUD, H.; SEELEY, R. (Eds.). **Neural and Metabolic Control of Macronutrient Intake**. New York: CRC Press, 2000. p. 407–423.

GODDARD, M. E.; HAYES, B. J. Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes. **Nature Reviews Genetics**, v. 10, n. 6, p. 381–391, 2009.

GODOY, T. F. et al. SNP and INDEL detection in a QTL region on chicken chromosome 2 associated with muscle deposition. **Animal Genetics**, v. 46, n. 2, p. 158–163, 2015.

GOMES, R. C. et al. Feedlot performance, feed efficiency reranking, carcass traits, body composition, energy requirements, meat quality and calpain system activity in Nellore steers with low and high residual feed intake. **Livestock Science**, v. 150, n. 1–3, p. 265–273, 2012.

GUARINI, A. R. **Combining Genotypic , Phenotypic and Pedigree Information to Analyze Functional Traits in Dairy Cattle**. [s.l.] University of Guelph, 2017.

GUNSETT, F. C. Linear index selection to improve traits defined as ratios. **Journal of Animal Science**, v. 59, n. 5, p. 1185–1193, 1984.

HAPMAP, T. B. C. Genome-Wide Survey of SNP Variation Uncovers the Genetic Structure of Cattle Breeds. **Science (New York, N.Y.)**, v. 324, n. April, p. 528–532, 2009.

HARTL, D. L.; CLARK, A. G. **Principles of Population Genetics**. 4. ed. Sunderland,

MA, USA: Sinauer Associates, 2006.

HATZIRODOS, N. et al. Transcriptome profiling of granulosa cells from bovine ovarian follicles during atresia. 2014.

HAWKEN, R. J. et al. Genome-wide association studies of female reproduction in tropically adapted beef cattle 1 Genome-wide association with cattle reproduction. **J. Anim. Sci. Qld Ltd**, v. 90, p. 1398–1410, 2012.

HAYES, B. J. et al. Accuracy of marker-assisted selection with single markers and marker haplotypes in cattle. **Genetical Research**, v. 89, n. 4, p. 215–220, 2007.

HAYES, B. J. et al. Accuracy of genomic breeding values in multi-breed dairy cattle populations. **Genetics Selection Evolution**, v. 41, n. 1, p. 1–9, 2009a.

HAYES, B. J. et al. A genome map of divergent artificial selection between *Bos taurus* dairy cattle and *Bos taurus* beef cattle. **Animal Genetics**, v. 40, n. 2, p. 176–184, 2009b.

HEGARTY, R. S. et al. Cattle selected for lower residual feed intake have reduced daily methane production. **Journal of Animal Science**, v. 85, n. 6, p. 1479–1486, 2007.

HERD, R. M.; ARTHUR, P. F. Physiological basis for residual feed intake. **Journal of animal science**, v. 87, n. 14 Suppl, p. 64–71, 2009.

HERD, R. M.; BISHOP, S. C. Genetic variation in residual feed intake and its association with other production traits in British Hereford cattle. **Livestock Production Science**, v. 63, n. 2, p. 111–119, 2000.

HERD, R. M.; ODDY, V. H.; RICHARDSON, E. C. Biological basis for variation in residual feed intake in beef cattle. 1. Review of potential mechanisms. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, v. 44, n. 4–5, p. 423–430, 2004.

HILL, R.; WYSE, G.; ANDERSON, M. **Animal physiology**. 3th. ed. Sunderland, MA, USA: Associates, Sinauer, 2012.

HILL, W. G.; ROBERTSON, A. Linkage disequilibrium in finite populations. **TAG. Theoretical and applied genetics. Theoretische und angewandte Genetik**, v. 38, n. 6, p. 226–31, 1968.

HOLSINGER, K. E.; WEIR, B. S. **Genetics in geographically structured populations: Defining, estimating and interpreting FST** *Nature Reviews Genetics*, 2009.

HOTOVY, S. K. et al. Variation among twin beef cattle in maintenance energy requirements. **Journal of animal science**, v. 69, n. 3, p. 940–946, 1991.

HU, Z. L.; PARK, C. A.; REECY, J. M. Developmental progress and current status of the Animal QTLdb. **Nucleic Acids Research**, v. 44, n. D1, p. D827–D833, 2016.

IQBAL, M. et al. Compromised liver mitochondrial function and complex activity in low feed efficient broilers are associated with higher oxidative stress and differential protein expression. **Poult Sci**, v. 84, n. July, p. 933–941, 2005.

JENSEN, J. et al. Residual maximum likelihood estimation of (co) variance components in multivariate mixed linear models using average information. **Jour. Ind. Soc. Ag. Statistics**, v. 49, p. 215–236, 1997.

JOHN, E. et al. Zinc in innate and adaptive tumor immunity. **Journal of Translational Medicine**, v. 8, n. 1, p. 118, 2010.

JOHNSON, D. E.; FERRELL, C. L.; JENKINS, T. G. The history of energetic efficiency research : Where have we been and where are we going? **Journal of animal science**, v. 81, n. (E. Suppl. 1), p. E27–E38, 2003.

JOHNSON, K. A. et al. Differential expression of innate immune system genes in liver of beef cattle with divergent phenotypes for RFI. In: Oltjen J.W., Kebreab E., Lapierre H. (eds). In: **Energy and protein metabolism and nutrition in sustainable animal production**. [s.l.] Wageningen Academic Publishers, Wageningen, 2013. p. 371–372.

KARISA, B.; MOORE, S.; PLASTOW, G. Analysis of biological networks and biological pathways associated with residual feed intake in beef cattle. **Animal Science Journal**, n. February 2013, p. 374–387, 2013.

KHATKAR, M. S. et al. Extent of genome-wide linkage disequilibrium in Australian Holstein-Friesian cattle based on a high-density SNP panel. **BMC Genomics**, v. 9, 2008.

KIJAS, J. W. et al. Genome-wide analysis of the world's sheep breeds reveals high levels of historic mixture and strong recent selection. **PLoS Biology**, v. 10, n. 2, 2012.

KLUG, A.; RHODES, D. Zinc fingers: A novel protein fold for nucleic acid recognition. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology**, v. 52, p. 473–482, 1987.

KOCH, R. M. et al. Efficiency of Feed Use in Beef Cattle. **Journal of Animal Science**, v. 22, n. 2, p. 486, 1963.

KOLATH, W.; KERLEY, M. The relationship between mitochondrial respiration and residual feed intake in Angus steers. **Journal of Animal Science**, v. 84, n. March, p. 131, 2006.

KONG, R. S. G. et al. Transcriptome profiling of the rumen epithelium of beef cattle differing in residual feed intake. **BMC Genomics**, v. 17, n. 1, p. 592, 2016.

KUKUSHKIN, N. V. et al. Restricted processing of glycans by endomannosidase in mammalian cells. **Glycobiology**, v. 22, n. 10, p. 1282–1288, 2012.

KWOK, P. Y.; GU, Z. Single nucleotide polymorphism libraries: Why and how are we building them? **Molecular Medicine Today**, v. 5, n. 12, p. 538–543, 1999.

LANCASTER, P. A. et al. Relationships between residual feed intake and hepatic mitochondrial function in growing beef cattle. **Journal of Animal Science**, v. 92, n. 7, p. 3134–3141, 2014.

LI, K. et al. A human muscle adenine nucleotide translocator gene has four exons, is located on chromosome 4, and is differentially expressed. **Journal of Biological Chemistry**, v. 264, n. 24, p. 13998–14004, 1989.

LINDHOLM-PERRY, A. K. et al. A region on BTA14 that includes the positional candidate genes LYPLA1, XKR4 and TMEM68 is associated with feed intake and growth phenotypes in cattle. **Animal Genetics**, v. 43, n. 2, p. 216–219, 2012.

LOBO, R. B. et al. **PERFIL GENÉTICO DOS PRINCIPAIS TOUROS FUNDADORES DA RAÇA NELORE NA BASE DE DADOS DO PMGRN-USP**. REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA. **Anais...**2003

LOURENCO, A. A. L. et al. Genetic evaluation using single-step genomic best linear unbiased predictor in American Angus. **J Anim Sci**, v. 93, n. March, p. 2653–2662, 2015.

LOURENCO, D. A. L. et al. Methods for genomic evaluation of a relatively small genotyped dairy population and effect of genotyped cow information in multiparity analyses. **Journal of Dairy Science**, v. 97, n. 3, p. 1742–1752, 2014.

LOWE, M. et al. A Value Chain Analysis of the U.S. Beef and Dairy Industries. **Social Science Research**, n. 919, p. 1–55, 2009.

LOWENSTEIN, J. M. **Methods in Enzymology: Citric Acid Cycle**. Academic P ed. New York: [s.n.].

LYNCH, M.; WALSH, B. **Genetics and Analysis of Quantitative Traits**. Sunderland, MA, USA: Sinauer Associates, 1998.

MACEACHERN, S. et al. An examination of positive selection and changing effective population size in Angus and Holstein cattle populations (*Bos taurus*) using a high density SNP genotyping platform and the contribution of ancient polymorphism to genomic diversity in Domestic ca. **BMC Genomics**, v. 10, 2009.

MANAFIAZAR, G. et al. Optimizing feed intake recording and feed efficiency estimation to increase the rate of genetic gain for feed efficiency in beef cattle. **Canadian Journal of Animal Science**, v. 97, n. 3, p. 456–465, 2017.

MANOLIO, T. A. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. **Nature**, v. 461, n. 7265, p. 747–753, 2009.

MÁRQUEZ, G. C. et al. Quantitative trait loci with effects on feed efficiency traits in Hereford x composite double backcross populations. **Animal Genetics**, v. 40, n. 6, p. 986–988, 2009.

MARTH, G. T. et al. The Allele Frequency Spectrum in Genome-Wide Human Variation

- Three Large World Populations. **Genetics**, v. 372, n. January, p. 351–372, 2004.
- MATHIESON, I.; MCVEAN, G. Differential confounding of rare and common variants in spatially structured populations. **Nature Genetics**, v. 44, n. 3, p. 243–246, 2012.
- MATUKUMALLI, L. K. et al. Development and Characterization of a High Density SNP Genotyping Assay for Cattle. **PLoS ONE**, v. 4, n. 4, 2009.
- MAY, P. et al. The LDL receptor-related protein (LRP) family: An old family of proteins with new physiological functions. **Annals of Medicine**, v. 39, n. 3, p. 219–228, 2007.
- MCKAY, S. D. et al. Whole genome linkage disequilibrium maps in cattle. **BMC Genetics**, v. 8, p. 1–12, 2007.
- MEALE, S. J. et al. Exploration of Biological Markers of Feed Efficiency in Young Bulls. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, n. 45, p. 9817–9827, 2017.
- MEUWISSEN, T. H. E.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. **Genetics**, v. 157, n. 4, p. 1819–1829, 2001.
- MEYER, K.; HOULE, D. Sampling Based Approximation of Confidence Intervals for Functions of Genetic Covariance Matrices. **Association for the Advancement of Animal Breeding and Genetics Conference**, v. 20, p. 523–526, 2013.
- MISZTAL, I. et al. Methods to approximate reliabilities in single-step genomic evaluation. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 1, p. 647–654, 2013.
- MISZTAL, I. et al. Manual for BLUPF90 family of programs. **university of Georgia, Athens, USA**, p. 125, 2015.
- 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.
- MONTANHOLI, Y. R. Investigations on Biological Indicators for Feed Efficiency in Cattle. n. September 2016, p. 164, 2009.
- MOORE, S. S.; MUJIBI, F. D.; SHERMAN, E. L. Molecular basis for residual feed intake in beef cattle. **Journal of animal science**, v. 87, n. 14 Suppl, p. E41-47, 2009.
- MOTA, R. R. et al. Genome-wide association study and annotating candidate gene networks affecting age at first calving in Nellore cattle. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 134, n. 6, p. 484–492, 2017.
- NIELSEN, M. K. et al. Review: Life-cycle, total-industry genetic improvement of feed efficiency in beef cattle: Blueprint for the Beef Improvement Federation¹¹The development of this commentary was supported by the Beef Improvement Federation. **The Professional Animal Scientist**, v. 29, n. 6, p. 559–565, 2013.

NISHIMURA, I. et al. RB1CC1 protein suppresses type II collagen synthesis in chondrocytes and causes dwarfism. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 51, p. 43925–43932, 2011.

NKRUMAH, J. D. et al. Relationships of feedlot feed efficiency, performance, and feeding behavior with metabolic rate, methane production, and energy partitioning in beef cattle. **Journal of Animal Science**, v. 84, n. 1, p. 145–153, 2006.

NKRUMAH, J. D. et al. Primary genome scan to identify putative quantitative trait loci for feedlot growth rate, feed intake, and feed efficiency of beef cattle. **Journal of Animal Science**, v. 85, n. 12, p. 3170–3181, 2007.

OLIVEIRA, P. S. N. et al. Identification of genomic regions associated with feed efficiency in Nelore cattle. **BMC genetics**, v. 15, n. 1, p. 100, 2014.

OLIVIERI, B. F. et al. Genomic Regions Associated with Feed Efficiency Indicator Traits in an Experimental Nellore Cattle Population. **Plos One**, v. 11, n. 10, p. e0164390, 2016.

PASANDIDEH, M.; RAHIMI-MIANJI, G.; GHOLIZADEH, M. A genome scan for quantitative trait loci affecting average daily gain and Kleiber ratio in Baluchi Sheep. **Journal of Genetics**, v. 97, n. 2, p. 493–503, 2018.

PEREIRA, G. L. et al. Genomic regions associated with performance in racing line of Quarter Horses. **Livestock Science**, 2018.

PÉREZ O'BRIEN, A. M. et al. Assessing signatures of selection through variation in linkage disequilibrium between taurine and indicine cattle. **Genetics Selection Evolution**, v. 46, n. 1, p. 1–14, 2014.

PETERS, S. O. et al. Bayesian genome-wide association analysis of growth and yearling ultrasound measures of carcass traits in brangus heifers. **Journal of Animal Science**, v. 90, n. 10, p. 3398–3409, 2012.

PETERS, S. O. et al. Heritability and bayesian genome-wide association study of first service conception and pregnancy in Brangus heifers. **Journal of Animal Science**, v. 91, n. 2, p. 605–612, 2013.

PETRAGLIA, F.; IMPERATORE, A.; CHALLIS, J. R. G. **Neuroendocrine mechanisms in pregnancy and parturition** *Endocrine Reviews*, 2010.

PIÓRKOWSKA, K. et al. Transcript variants of a region on SSC15 rich in QTLs associated with meat quality in pigs. **Annals of Animal Science**, v. 17, n. 3, p. 703–715, 2017.

POTTS, S. B. et al. Residual feed intake is repeatable for lactating Holstein dairy cows fed high and low starch diets. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 7, p. 4735–4747, 2015.

PRICE, A. L. et al. Principal components analysis corrects for stratification in genome-

- wide association studies. **Nature Genetics**, v. 38, n. 8, p. 904–909, 2006.
- PRITCHARD, J. K.; PRZEWORSKI, M. Linkage Disequilibrium in Humans: Models and Data. **The American Journal of Human Genetics**, v. 69, n. 1, p. 1–14, 2001.
- PRITCHARD, J. K.; ROSENBERG, N. A. Use of Unlinked Genetic Markers to Detect Population Stratification in Association Studies. **The American Journal of Human Genetics**, v. 65, n. 1, p. 220–228, 1999.
- PURCELL, S. et al. PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses. **The American Journal of Human Genetics**, v. 81, n. 3, p. 559–575, 2007.
- QANBARI, S. et al. Classic Selective Sweeps Revealed by Massive Sequencing in Cattle. **PLoS Genetics**, v. 10, n. 2, 2014.
- R DEVELOPMENT CORE TEAM. **R: A Language and Environment for Statistical Computing** Vienna, Austria, 2009.
- RANDEL, R. D.; WELSH, J. H. Joint Alpharma-beef Species Symposium: Interactions of feed efficiency with beef heifer reproductive development. **Journal of Animal Science**, v. 91, n. 3, p. 1323–1328, 2013.
- RAUW, W. M. et al. Undesirable side effects of selection for high production efficiency in farm animals: a review. **Livestock Production Science**, v. 56, n. 1, p. 15, 1998.
- RAUW, W. M. Immune response from a resource allocation perspective. **Frontiers in Genetics**, v. 3, n. DEC, p. 1–14, 2012.
- REEDS, P. J. et al. Amino acid metabolism and the energetics of growth. **Archives of Animal Nutrition**, v. 51, n. 2–3, p. 187–197, 1998.
- REVERTER, A. et al. A gene coexpression network for bovine skeletal muscle inferred from microarray data 2nd International Symposium on Animal Functional Genomics A gene coexpression network for bovine skeletal muscle inferred from microarray data. p. 76–83, 2012.
- RICHARDSON, E. C. et al. Australian Journal of Experimental Agriculture. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, v. 41, p. 1065–1072, 2001.
- RICHARDSON, E. C. et al. Blood cell profiles of steer progeny from parents selected for and against residual feed intake. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, v. 42, n. 7, p. 901–908, 2002.
- RICHARDSON, E. C. et al. Metabolic differences in Angus steers divergently selected for residual feed intake. **Australian Journal of Experimental Agriculture**, v. 44, n. 5, p. 441, 2004.
- RICHARDSON, E. C. A; HERD, R. M. B. Biological basis for variation in residual feed intake in beef cattle . 2 . Synthesis of results following divergent selection Cooperative

Research Centre for Cattle and Beef Quality . **Australian Journal of Experimental Agriculture**, v. 44, p. 431–440, 2004.

RIVERA, H. et al. Marked mitochondrial DNA depletion associated with a novel SUCLG1 gene mutation resulting in lethal neonatal acidosis, multi-organ failure, and interrupted aortic arch. **Mitochondrion**, v. 10, n. 4, p. 362–368, 2010.

ROLF, M. M. et al. Genome-wide association analysis for feed efficiency in Angus cattle. **Animal Genetics**, v. 43, n. 4, p. 367–374, 2011.

ROSA, A. DO N. F.; MENEZES, G. R. DE O.; SULEIMAN, K. **PECUÁRIA DE CORTE BRASILEIRA O VALOR DO ZEBU**, 2016. Disponível em: <<http://www.agroanalysis.com.br/index.php/7/2016/mercado-negocios/pecuaria-de-corte-brasileira-o-valor-do-zebu>>

ROUZIER, C. et al. The severity of phenotype linked to SUCLG1 mutations could be correlated with residual amount of SUCLG1 protein. **Journal of Medical Genetics**, v. 47, n. 10, p. 670–676, 2010.

RUI, L. Energy Metabolism in the Liver GS GAP. v. 4, n. January, p. 177–197, 2014.

SANTANA, M. H. et al. Genome-wide association analysis of feed intake and residual feed intake in Nellore cattle. **BMC Genetics**, v. 15, n. 1, p. 21, 2014.

SARGOLZAEI, M.; CHESNAIS, J. P.; SCHENKEL, F. S. A new approach for efficient genotype imputation using information from relatives. 2014.

SCHILLO, K. K.; HALL, J. B.; HILEMAN, S. M. **Effects of nutrition and season on the onset of puberty in the beef heifer.** **Journal of animal science**, 1992.

SEAL, C. J.; REYNOLDS, C. K. Nutritional implications of gastrointestinal and liver metabolism in ruminants. **Nutrition Research Reviews**, v. 6, p. 185–208, 1993.

SERÃO, N. V. L. et al. Integration of polygenic and individual SNP effects in genome-wide association analyses. **2011 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine Workshops, BIBMW 2011**, p. 985–987, 2011.

SHAFFER, K. S. et al. Residual feed intake, body composition, and fertility in yearling beef heifers. **Journal of Animal Science**, v. 89, n. 4, p. 1028–1034, 2011.

SHANADO, Y. et al. Lysophospholipase I identified as a ghrelin deacylation enzyme in rat stomach. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 325, n. 4, p. 1487–1494, 2004.

SHERMAN, E. L. et al. Identification of polymorphisms influencing feed intake and efficiency in beef cattle. **Animal Genetics**, v. 39, n. 3, p. 225–231, 2008.

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

SLATKIN, M. Rare alleles as indicators of gene flow. **Evolution**, v. 39, n. 1, p. 53–65, 1985.

SNELLING, W. M. et al. BREEDING AND GENETICS SYMPOSIUM: Networks and pathways to guide genomic selection. **Journal of Animal Science**, v. 91, p. 537–552, 2013.

SOBRINHO, T. L. et al. Residual feed intake and relationships with performance of Nelore cattle selected for post weaning weight 1 Consumo alimentar residual e relações com o desempenho de bovinos Nelore selecionados para peso pós-desmame. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 40, n. 4, p. 929–937, 2011.

STRANDÉN, I.; GARRICK, D. J. Technical note: Derivation of equivalent computing algorithms for genomic predictions and reliabilities of animal merit. **Journal of Dairy Science**, v. 92, n. 6, p. 2971–2975, 2009.

SUZUKI, K. et al. Genetic correlations among carcass cross-sectional fat area ratios, production traits, intramuscular fat, and serum leptin concentration in Duroc pigs. **Journal of Animal Science**, v. 87, n. 7, p. 2209–2215, 2009.

SWANSON, K.; MILLER, S. Factors regulating feed efficiency and nutrient utilization in beef cattle. In: FRANCE, J.; KEBREAB, E. (Eds.). . **Mathematical modelling in animal nutrition**. Cambridge: [s.n.]. p. 419–441.

TAKEDA, H. et al. Transposon mutagenesis identifies genes and evolutionary forces driving gastrointestinal tract tumor progression. **Nature Genetics**, v. 47, n. 2, p. 142–150, 2015.

TAKENOYA, F. et al. Neuropeptide W: A key player in the homeostatic regulation of feeding and energy metabolism? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1200, p. 162–169, 2010.

TIZIOTO, P. C. et al. Genome scan for meat quality traits in Nelore beef cattle. **Physiological Genomics**, v. 45, n. 21, p. 1012–1020, 2013.

TIZIOTO, P. C. et al. Global liver gene expression differences in Nelore steers with divergent residual feed intake phenotypes. **BMC genomics**, v. 16, n. 1, p. 242, 2015.

TIZIOTO, P. C. et al. Gene expression differences in Longissimus muscle of Nelore steers genetically divergent for residual feed intake. **Scientific Reports**, v. 6, n. May, 2016.

USDA. Livestock and Poultry: World Markets and Trade. **United States Department of Agriculture. Foreign Agricultural Service**, p. 27, 2017.

VANRADEN, P. M. Efficient Methods to Compute Genomic Predictions. **Journal of Dairy Science**, v. 91, n. 11, p. 4414–4423, 2008.

VARONA, L. et al. Non-additive Effects in Genomic Selection. v. 9, n. March, p. 1–12, 2018.

VISSCHER, P. M. et al. 10 Years of GWAS Discovery : Biology , Function , and Translation. **The American Journal of Human Genetics**, v. 101, n. 1, p. 5–22, 2017.

VITEZICA, Z. G. et al. Bias in genomic predictions for populations under selection. **Genetics Research**, v. 93, n. 5, p. 357–366, 2011.

VITEZICA, Z. G.; VARONA, L.; LEGARRA, A. On the additive and dominant variance and covariance of individuals within the genomic selection scope. **Genetics**, v. 195, n. 4, p. 1223–1230, 2013.

VUONG, C. et al. **The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems** **Endocrine Reviews**, 2010.

WANG, H. et al. Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. **Genetics Research**, v. 94, n. 2, p. 73–83, 2012.

WANG, H. et al. 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. MAY, p. 1–10, 2014.

WANG, W. Y. S. et al. Genome-wide association studies: Theoretical and practical concerns. **Nature Reviews Genetics**, v. 6, n. 2, p. 109–118, 2005.

WANG, Z. et al. Test duration for growth, feed intake, and feed efficiency in beef cattle using the GrowSafe System. **Journal of Animal Science**, v. 84, n. 9, p. 2289–2298, 2006.

WATKINS, W. S. et al. Linkage disequilibrium patterns vary with chromosomal location: a case study from the von Willebrand factor region. **Am J Hum Genet**, v. 55, n. 2, p. 348–355, 1994.

WATSON, S. J. et al. Comparison of the distribution of dynorphin systems and enkephalin systems in brain. **Science**, v. 218, n. 4577, p. 1134–1136, 1982.

WEABER et al. National Program for Genetic Improvement of Feed Efficiency in Beef Cattle Methane Emissions. p. 2013, 2013.

WEBSTER, A. J. F. The energetic efficiency of growth. **Livestock Production Science**, v. 7, p. 243–252, 1980.

WEIR, B. .; COCKERHAM, C. C. Estimating F-Statistics for the Analysis of Population Structure Author (s): B . S . Weir and C . Clark Cockerham Reviewed work (s): Published by: Society for the Study of Evolution Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/2408641> . **Evolution**, v. 38, n. 6, p. 1358–1370, 1984.

WEIR, B. S.; CAROLINA, N.; HILL, W. G. Estimating F-S Tatistics. **Annals of human genetics**, v. 36, p. 721–750, 2002.

WENG, L. et al. SNP-based pathway enrichment analysis for genome-wide association studies. **BMC Bioinformatics**, v. 12, p. 99, 2011.

WENG, Z. et al. Genome-wide association study of growth and body composition traits in Brangus beef cattle. **Livestock Science**, v. 183, p. 4–11, 2016.

WRIGHT, S. Genetical structure of populations. **Nature**, v. 166, n. 4215, p. 247–249, 1950.

XU, X. et al. DNaseI hypersensitivity at gene-poor, FSH dystrophy-linked 4q35.2. **Nucleic Acids Research**, v. 37, n. 22, p. 7381–7393, 2009.

YANG, J. et al. Common SNPs explain a large proportion of heritability for human height. **Nature genetics**, v. 42, n. 7, p. 565–569, 2010.

YANG, J. et al. A Scalable Bayesian Method for Integrating Functional Information in Genome-wide Association Studies. **American Journal of Human Genetics**, v. 101, n. 3, p. 404–416, 2017.

ZENGER, K. R. et al. Genome-wide genetic diversity of Holstein Friesian cattle reveals new insights into Australian and global population variability, including impact of selection. **Animal Genetics**, v. 38, n. 1, p. 7–14, 2006.

ZHANG, H. et al. A genome-wide scan of selective sweeps in two broiler chicken lines divergently selected for abdominal fat content. **BMC Genomics**, v. 13, n. 1, p. 704, 2012.

ZHANG, Z. et al. Best linear unbiased prediction of genomic breeding values using a trait-specific marker-derived relationship matrix. **PLoS ONE**, v. 5, n. 9, p. 1–8, 2010.

ZHAO, F. et al. Detection of selection signatures in dairy and beef cattle using high-density genomic information. **Genetics Selection Evolution**, v. 47, n. 1, p. 1–12, 2015a.

ZHAO, H. et al. Comparative analysis between endometrial proteomes of pregnant and non-pregnant ewes during the peri-implantation period. **Journal of Animal Science and Biotechnology**, v. 6, n. 1, p. 1–14, 2015b.

ZIEBA, D. A.; AMSTALDEN, M.; WILLIAMS, G. L. Regulatory roles of leptin in reproduction and metabolism: A comparative review. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 29, n. 1, p. 166–185, 2005.

ZIMIN, A. V. et al. A whole-genome assembly of the domestic cow, *Bos taurus*. **Genome Biology**, v. 10, n. 4, 2009.

ZULKIFLI, N. A. **Molecular Genetics of residual feed intake and mitochondrial** Adelaide, AUT, 2016.

ZURLO, F. et al. Skeletal muscle metabolism is a major determinant of resting energy expenditure. **Journal of Clinical Investigation**, v. 86, n. 5, p. 1423–1427, 1990.