

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

**ESTUDOS GENÔMICOS DE CARACTERÍSTICAS
INDICADORAS DE EFICIÊNCIA ALIMENTAR EM DUAS
POPULAÇÕES DE BOVINOS DA RAÇA NELORE**

Samuel Wallace Boer dos Santos
Zootecnista

2018

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

**ESTUDOS GENÔMICOS DE CARACTERÍSTICAS
INDICADORAS DE EFICIÊNCIA ALIMENTAR EM DUAS
POPULAÇÕES DE BOVINOS DA RAÇA NELORE**

Samuel Wallace Boer dos Santos

Orientadora: Prof.^a Dra. Lucia Galvão de Albuquerque

Coorientador: Dr. Gerardo Alves Fernandes Júnior

Coorientador: Dr. Daniel Gustavo Mansan Gordo

Coorientadora: Prof.^a Dra. Maria Eugênia Zerlotti Mercadante

**Dissertação apresentada à Faculdade de
Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp,
Campus de Jaboticabal, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Mestre em Zootecnia**

2018

Santos, Samuel Wallace Boer dos
S237e Estudos genômicos de características indicadoras de eficiência alimentar em duas populações de bovinos da raça Nelore / Samuel Wallace Boer dos Santos. -- Jaboticabal, 2018
vi, 77 p. : il. ; 29 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2018

Orientadora: Lucia Galvão de Albuquerque

Coorientadores: Gerardo Alves Fernandes Júnior, Daniel Gustavo Mansan Gordo, Maria Eugênia Zerlotti Mercadante

Banca examinadora: Ana Fabrícia Braga Magalhães, Rodrigo Pelicioni Savegnago

Bibliografia

1. Associação genômica ampla. 2. Melhoramento genético animal.
3. Seleção genômica. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 636.2:636.082


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

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

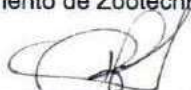
TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: ESTUDOS GENÔMICOS DE CARACTERÍSTICAS INDICADORAS DE EFICIÊNCIA ALIMENTAR EM DUAS POPULAÇÕES DE BOVINOS DA RAÇA NELORE

AUTOR: SAMUEL WALLACE BOER DOS SANTOS
ORIENTADORA: LUCIA GALVÃO DE ALBUQUERQUE
COORIENTADOR: DANIEL GUSTAVO MANSAN GORDO
COORIENTADOR: GERARDO ALVES FERNANDES JÚNIOR
COORIENTADORA: MARIA EUGÊNIA ZERLOTTI MERCADANTE

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em ZOOTECNIA, pela Comissão Examinadora:


Profa. Dra. LUCIA GALVÃO DE ALBUQUERQUE
Departamento de Zootecnia / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Pós-doutoranda ANA FABRÍCIA BRAGA MAGALHÃES
Departamento de Zootecnia / FCAV / UNESP - Jaboticabal


Prof. Dr. RODRIGO PELICIONI SAVEGNAGO
Instituto de Zootecnia / Sertãozinho/SP

Jaboticabal, 31 de julho de 2018

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado **“Ferramentas genômicas no melhoramento genético de características de importância econômica direta em bovinos da raça Nelore”**, protocolo nº 18.340/16, sob a responsabilidade do Prof.^a Dr.^a Lucia Galvão de Albuquerque, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de junho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP, em reunião ordinária de 14 de dezembro de 2016.

Vigência do Projeto	01/01/2017 a 01/01/2020
Espécie / Linhagem	<i>Bos indicus</i> (Bovinos)
Nº de animais	10.037
Peso / Idade	480 kg / 730 dias
Sexo	Macho e fêmea
Origem	Programas de Melhoramento Nelore Qualitas, Delta Gen, Cia do Melhoramento, Paint e Instituto de Zootecnia

Jaboticabal, 14 de dezembro de 2016.



Prof.ª Dr.ª Lizandra Amoroso
 Coordenadora – CEUA

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Samuel Wallace Boer dos Santos nasceu em 17 de Fevereiro de 1992, na cidade de São Paulo - SP, filho de José dos Santos e Marina Eunice Boer. Em março de 2011, ingressou no curso de Zootecnia na Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP, Campus de Jaboticabal - SP. Em abril de 2014, ingressou no Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC – CNPq) orientado pela Prof.^a Dr.^a Lucia Galvão de Albuquerque. Obteve o título de Zootecnista em Março de 2016 e, no mesmo período ingressou no programa de pós-graduação em Zootecnia na mesma Universidade, também orientado pela Prof.^a Dr.^a Lucia Galvão de Albuquerque. Em Outubro de 2017, iniciou o estágio sanduíche no exterior, permanecendo seis meses na University of Wisconsin, WI, EUA, orientado pelo Prof. Dr. Guilherme Jordão de Magalhães Rosa.

**"A vida é uma peça de teatro que não permite ensaios.
Por isso, cante, ria, dance, chore e viva intensamente
cada momento de sua vida, antes que a cortina
se feche e a peça termine sem aplausos."**

Charles Chaplin

Aos meus pais, Santos e Marina, pelo exemplo de respeito, amor, dedicação e, principalmente incentivo, e à minha esposa, Raphaela, por todo amor e carinho compartilhado.

Dedico.

A todos os amigos e familiares que sempre me apoiaram e incentivaram,

Ofereço.

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, agradeço a Deus. Agradeço pela vida, pela minha família, pelas pessoas que Ele colocou no meu caminho, e, apesar das dificuldades, pelas vitórias que Ele me ajudou a conquistar.

Aos meus pais, por tudo o que me ensinaram desde a infância, até hoje. Obrigado pelo amor, carinho, valores, princípios e caráter. Obrigado pelo incentivo, pois, como sempre me disseram: “Não podemos te deixar nada nesta terra que tenha mais valor que a educação.” Sem vocês, eu nada seria. Mais que tudo, eu vos amo!

Ao amor da minha vida: Raphaela. Obrigado pelo amor e carinho, os quais são imprescindíveis para minha caminhada. Obrigado pelo incentivo e pela paciência que sempre teve comigo. Eu te amo!

A minha irmã Kátia, ao Clésio e aos maravilhosos sobrinhos que me deram: Tety (Kethlyn), Mimilly (Kamilly) e Digo (Rodrigo). Obrigado por todo amor e carinho disponibilizado, essencial para minha felicidade. Todos vocês são a família que todos queriam ter, vos amo!

Aos meus sogros, Cuca e Raquel, e meus irmãos/cunhados (as) Rapha, Ju, Moção e Rê pelo apoio e incentivo sempre. Rapha e Ju, obrigado por me darem uma sobrinha japonesa maravilhosa, a Laurinda. A todos, obrigado pelos momentos de descontração!

À FCAV, Unesp – Jaboticabal e ao Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, por ter aberto as portas desde a graduação até hoje, no mestrado. Sem palavras para agradecer por estas oportunidades.

À minha orientadora, professora Dr.^a Lucia Galvão de Albuquerque. Muito obrigado pelos ensinamentos, incentivos, e, principalmente, pelas oportunidades de crescimento profissionais a mim oferecidas.

Ao professor Dr. Guilherme Rosa, pela oportunidade de estagiar na UW, pela amizade e pelas excelentes sugestões no meu trabalho. Essa experiência que me proporcionou em Madison foi incrível, muito obrigado.

Agradeço aos meus coorientadores, principalmente ao Dr. Gerardo, por estar presente nos muitos momentos de dúvidas, ajuda e esclarecimentos.

Aos membros da banca do exame de qualificação, Dr^a Ana Fabrícia e prof^o Dr. Henrique de Oliveira, pelas valiosas sugestões que contribuíram para melhoria do trabalho. Assim como o Dr. Rodrigo Savegnago, que aceitou participar da banca de defesa e muito contribuiu para melhoria do mesmo.

Agradeço a todos os meus amigos e familiares de Pirangi, por sempre se preocuparem e me apoiarem.

Aos amigos que fiz na Pós-graduação. Sem vocês, esse desafio com certeza seria muuuuito mais complicado. Obrigado a galera do extinto “Futebol de Terça”, assim também como a galera do FIFA - GMA, pelos muitos momentos de descontração. Ao pessoal do café, e, principalmente, da “salinha”. Um grande abraço a todos, em especial ao Andrézão Borboleta, Andrés, Diogo, Lúcio, Anitcha, Lucas, Andershow, Malane, Natália Furada, Patrícia, Galena e Diego Mandubim. Enfim, vocês fizeram esse tempo muito mais proveitoso, com certeza. Vocês são “furados” mesmo.

A todos aqueles que me recepcionaram muito bem em Madison. Apesar de estar muito distante da família e dos “velhos” amigos, fui muito bem recebido pelos amigos novos. Vocês fizeram da minha estadia aí, uma época inesquecível. Um abraço a todos, em especial ao Arthur e Anna, Tiago Passafaro e Renata, Angelina, Isabela, Ju e Murilo, e aqueles que, mesmo que já conhecia no Brasil, reforçamos a amizade em terras longínquas: Lúcio, Alexandre Mr. Bean e Ligia Cavani, obrigado a todos, sem exceção. Vocês são fantásticos.

Ao Instituto de Zootecnia e ao Programa Nelore Qualitas, pela disponibilização dos dados para a realização deste trabalho.

À FAPESP e CAPES pelo apoio financeiro, tanto da bolsa no país, como no exterior (Processos nº 2016/24228-9 e nº 2017/13411-0, respectivamente) – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo. Sem esse apoio, não teria vivido esta incrível experiência e não teria esse crescimento pessoal e profissional. Muito obrigado.

Enfim, só tenho que agradecer a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho. A todos, meus mais sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	1
1. Introdução.....	1
2. Revisão de Literatura.....	4
2.1 Estudo de associação genômica ampla.....	4
2.2 Seleção genômica.....	5
3. Referências.....	8
CAPÍTULO 2 – ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA PARA CARACTERÍSTICAS DE EFICIÊNCIA ALIMENTAR EM DOIS PROGRAMAS DE MELHORAMENTO GENÉTICO DE BOVINOS DA RAÇA NELORE....	14
1. Introdução.....	16
2. Material e Métodos.....	17
2.1 APTA Bovinos de CORTE IZ.....	17
2.2 Programa Qualitas.....	18
2.3 Características avaliadas.....	19
2.3.1 Consumo de matéria seca.....	19
2.3.2 Ganho médio diário.....	20
2.3.3 Consumo alimentar residual.....	21
2.3.4 Conversão e eficiência alimentar.....	21
2.4 Arquivo de genótipos.....	21
2.5 Análises estatísticas.....	22
3. Resultados e Discussão.....	25
3.1 Análises de enriquecimento.....	37
4. Conclusão.....	42
5. Referência.....	43
CHAPTER 3 – EVALUATION OF BENEFITS IN COMBINING TWO NELLORE POPULATIONS FOR GENOMIC SELECTION FOR FEED EFFICIENCY...	50
1. Introduction.....	51
2. Objectives.....	52
2.1 General Objectives.....	52

2.2 Specific Objectives.....	52
3. Material and Methods.....	52
3.1 Phenotypic and genotypic data.....	52
3.2 Genetic parameter estimates.....	54
3.3 Genomic analysis.....	55
4. Results and Discussion.....	57
5. Conclusions.....	65
6. References.....	66

ESTUDOS GENÔMICOS DE CARACTERÍSTICAS INDICADORAS DE EFICIÊNCIA ALIMENTAR EM DUAS POPULAÇÕES DE BOVINOS DA RAÇA NELORE

RESUMO – Características de eficiência alimentar estão diretamente associadas com a lucratividade e sustentabilidade da bovinocultura de corte. Conversão alimentar, consumo alimentar residual, consumo de matéria seca, eficiência alimentar e ganho em peso, são características importantes para a seleção de animais mais eficientes dentro de um sistema de produção, porém, com exceção do ganho em peso, as demais não vêm sendo consideradas como critérios de seleção devido à dificuldade de obtenção de fenótipos para as mesmas. Com o avanço nas tecnologias de genotipagem e sequenciamento, foram desenvolvidos chips de alta densidade de marcadores do tipo SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) espalhados pelo genoma. Estas informações moleculares vêm sendo utilizadas em estudos de associação genômica ampla (GWAS) e de seleção genômica (SG). Basicamente, o GWAS permite a identificação de variações genéticas de maior efeito sobre a expressão fenotípica de características de interesse, enquanto a SG visa a predição do valor genômico direto dos candidatos à seleção utilizando apenas a informação molecular, o que tem revolucionado o melhoramento genético por proporcionar a diminuição do intervalo de geração e o aumento da acurácia de predição dos valores genéticos dos animais. Assim sendo, os objetivos do presente trabalho foram: 1) encontrar regiões cromossômicas de maior efeito sobre características de eficiência alimentar em animais Nelore provenientes de dois programas de melhoramento (Instituto de Zootecnia - IZ e Nelore Qualitas), visando encontrar possíveis diferenças/semelhanças entre as populações; 2) avaliar a existência de genes candidatos comum às populações; e 3) avaliar a possibilidade e os benefícios de combinar estas duas populações Nelore em estudos de seleção genômica. Foram utilizadas informações fenotípicas e genotípicas de 1.137 animais do IZ e 817 animais do Qualitas. Os animais foram genotipados com painel de alta densidade (Illumina BovineHD chip) ou tiveram seus genótipos imputados para HD através do software FImpute. Após o controle de qualidade dos genótipos, permaneceram para análise 408.161 SNPs para o IZ e 428.621 SNPs para o Qualitas. O GWAS foi realizado para cada população individualmente, considerando a metodologia GBLUP. Modelos unicaracterísticos foram empregados nas análises, incluindo, além dos efeitos aleatórios de animal e resíduo, os efeitos sistemáticos de grupos de contemporâneos (GC), os quais foram definidos como: sexo, ano de nascimento e instalação (IZ) e ano do teste e baía (Qualitas). Para o IZ também foram incluídos, para todas as características, os efeitos fixos de mês de nascimento, e, como covariáveis, idade do animal (linear), idade da mãe (linear e quadrática) e os dois primeiros componentes principais (obtidos a partir da matriz G). O efeito quadrático da idade do animal foi incluído no modelo apenas para o consumo de matéria seca e ganho médio diário. Para o Qualitas, foi considerado, para todas as características, o efeito linear da idade do animal como covariável. No GWAS, foram encontradas algumas regiões cromossômicas de maior efeito para cada característica nas duas populações, porém, não foram encontradas regiões em comum. No estudo de seleção genômica (SG), foram utilizados dez diferentes abordagens e esquemas envolvendo as duas populações para comparar a acurácia de predição. Em geral, a combinação das populações pode gerar benefícios para a seleção genômica, porém, tais benefícios dependem da característica e do esquema de validação.

Palavras-chave: associação genômica ampla, melhoramento genético animal, seleção genômica.

GENOMIC STUDIES OF FEED EFFICIENCY TRAITS IN TWO NELORE POPULATIONS

ABSTRACT – Feed efficiency traits are directly associated with the profitability and sustainability of beef cattle. Feed conversion rate, residual feed intake, dry matter intake, feed efficiency and average daily gain are important traits for the selection of more efficiency animals within a production system, but, except for weight gain, the others have not been considered as selection criteria due to the difficulty of obtaining phenotypes. With the advance in genotyping and sequencing technologies, high density chips of SNP (Single Nucleotide Polymorphism) have been developed. This molecular information has been used in genome-wide association (GWAS) and genomic selection (GS) studies. Basically, GWAS allows the identification of genetic variations with major effects on the phenotypic expression of traits of interest, while SG aims at the prediction of direct genomic value for the selection candidates using only their molecular information, which has revolutionized the animal breeding by providing a decrease in generation interval and increases in the prediction accuracies of breeding values. Thus, the objectives of the present study were to: 1) identify chromosomal regions with major effects on feed efficiency traits in animals from two Nellore breeding programs (Instituto de Zootecnia and Nellore Qualitas), in order to find possible differences/similarities between the populations; 2) evaluate the existence of candidate genes in common to populations; and 3) evaluate the possibility and benefits of combining these two Nellore populations in genomic selection studies. Phenotypic and genotypic information of 1,137 animals from IZ and 817 from Qualitas were used. The animals were genotyped with high density panel (Illumina BovineHD chip) or had their genotypes imputed to HD through the FImpute software. After quality control, remained for analysis 408,161 SNPs for IZ and 428.611 SNPs for Qualitas. The GWAS was performed for each population individually, considering the GBLUP methodology. Single-trait models were implemented in the analyzes, including, in addition to the random effects of animal and residual, the systematic effects of contemporary groups (CG), which were defined as: sex, year of birth and pen for the IZ, and year of test and pen for the Qualitas. For IZ, there were also considered, for all traits, the fixed effects of month of birth and, as covariable, age of animal (linear effect), age of dam (linear and quadratic effects) and the first two principal components (calculated based on the **G** matrix). For ADG and DMI, the quadratic effect of age of animal, as covariable, was added to the model. For Qualitas, it was also included in the model, for all traits, the linear effect of the animal age as covariable. In GWAS, some chromosomal regions of greater effect were found for each trait in both populations. However, no common regions were found. In GS, ten different approach and schemes involving the two Nellore populations were used to compare the accuracy of genomic prediction. In general, genomic predictions combining both populations are feasible, but, the benefits will depend on the trait and validation scheme.

Keywords: animal breeding, genomic selection, genome wide association studies

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1. INTRODUÇÃO

Embora o Nelore brasileiro possua grande potencial para produção de carne, o mesmo não vem sendo selecionado para eficiência na utilização de alimentos. Com a utilização de animais mais eficientes, aumenta-se a produtividade do sistema, uma vez que o mesmo nível de produção seria alcançado com menos insumos (Lima et al. , 2014; Savietto et al. , 2014). Além disto, como os animais mais eficientes tendem a emitir menos metano quando comparados aos menos eficientes, a seleção para características de eficiência alimentar contribuiria também para a sustentabilidade ambiental (Nkrumah et al. , 2006; Hegarty et al. , 2007).

Segundo Arthur et al. (2005), os custos com alimentação são altos e decisivos para a eficiência econômica do setor. De acordo com Herd et al. (2003) e Ramsey et al. (2005), a alimentação representa entre 55 e 75% do custo total de produção. A seleção de animais mais eficientes na conversão de alimento em carne diminuiria estes custos, aumentaria o lucro do sistema produtivo e reduziria tanto a utilização de recursos naturais como os impactos no ambiente (Arthur e Herd, 2008). Dentre as características comumente utilizadas para avaliar os animais quanto à eficiência alimentar, destacam-se a eficiência alimentar - propriamente dita – (Guidoni, 1994), a conversão alimentar (Brody, 1945), o consumo alimentar residual (Koch et al. , 1963), o consumo de matéria seca e o ganho em peso (Branco et al. , 2009).

A eficiência alimentar (EA) é calculada como a relação entre o ganho em peso e a quantidade de alimento consumido, enquanto a conversão alimentar (CA) representa a proporção do consumo de matéria seca em relação ao ganho em peso. A desvantagem da CA é que, por ser positivamente associada com o peso adulto, a seleção para a mesma, tende a aumentar as exigências de manutenção dos animais ao longo das gerações. Isto, conseqüentemente, eleva os custos de produção (Bullock et al. , 1993; Arboitte et al. , 2004).

O consumo de matéria seca (CMS) tem papel significativo na lucratividade do sistema produtivo (Santana et al. , 2014), já que o gasto com alimentação de bovinos representa o maior percentual do custo total de produção, os quais ainda

podem ser maiores com a utilização do confinamento (Liu et al. , 2000; Anderson et al. , 2005; Pacheco et al. , 2006). A característica CMS é utilizada como base para a predição de exigências nutricionais, das taxas de ganho em peso e do lucro do sistema (Hicks et al. , 1990).

O ganho em peso e o peso em determinada idade são características consideradas como critério de seleção em programas de melhoramento genético de bovinos de corte, principalmente por apresentarem, geralmente, de moderada a alta herdabilidade, correlação positiva com peso de carcaça e serem de fácil mensuração (Razook et al. , 2001; Gunski et al. , 2001). O ganho médio diário (GMD) está diretamente relacionado com a produtividade dos bovinos de corte (Fernandes et al. , 2004).

O consumo alimentar residual (CAR), proposto por Koch et al. (1963), é uma das principais alternativas à seleção para eficiência alimentar. O CAR é estimado por uma equação de regressão, sendo a diferença entre o consumo de matéria seca observado e o estimado, o qual leva em consideração o ganho em peso e o peso metabólico (Koch et al. , 1963), sendo assim independente tanto do peso adulto quanto da taxa de crescimento. Os animais mais eficientes são aqueles que apresentam menores valores de CAR, pois têm um menor consumo observado em relação ao estimado (Arthur et al. , 2001a; Basarab et al. , 2003).

Apesar de o CAR ser uma característica de herdabilidade que varia de moderada a alta, entre 0,28 e 0,43 para animais taurinos (Koch et al. , 1963; Arthur et al. , 2001b), a seleção para esta característica apresenta algumas limitações. Destaque para: 1) mudança na composição do ganho, uma vez que alguns trabalhos (Archer et al. , 1999; Carstens et al. , 2002; Basarab et al. , 2003; Robinson e Oddy, 2004) verificaram que esse parâmetro está relacionado fenotipicamente com a composição do ganho em peso, sendo que animais mais eficientes tendem a possuir carcaças mais magras e com menor grau de acabamento; 2) eficiência em pastagens também deve ser avaliada, já que seria necessária a confirmação de que a avaliação realizada nos confinamentos também seria válida para animais mantidos a pasto; 3) elevado custo de mensuração (Herd et al. , 2003).

Recentemente, com o avanço das tecnologias de sequenciamento e genotipagem, foram desenvolvidos chips de alta densidade de marcadores do tipo

polimorfismos de base única (SNP – *single nucleotide polymorphism*) espalhados por todo o genoma. Estas informações vêm sendo utilizadas em estudos de associação genômica ampla (GWAS – *Genome-wide Association Study*) e na implementação da seleção genômica (SG). O GWAS permite que sejam identificadas variações genéticas de maior efeito sobre a expressão fenotípica de características de interesse (Weller e Ron, 2011; Liu et al. , 2013; Utsunomiya et al. , 2013; Ponsuksili et al. , 2014).

A SG, proposta por Meuwissen et al. (2001), visa a predição do valor genômico direto dos candidatos à seleção utilizando todos os marcadores disponíveis independentemente da magnitude do efeito estimado para os mesmos. Segundo Boddhireddy et al. (2014), com o aumento da acurácia de predição dos valores genéticos e do menor intervalo de gerações, a SG tem permitido a obtenção de maiores ganhos genéticos. Vale ressaltar que a acurácia das predições genômicas é afetada por fatores como a herdabilidade da característica, o tamanho da população referência, o método utilizado para a estimação dos valores genômicos (Garrick et al. , 2009; Daetwyler et al. , 2010; De Los Campos et al. , 2013), bem como o desequilíbrio de ligação entre QTLs (*Quantitative Trait Loci*) e marcadores (Meuwissen et al. , 2001).

Assim sendo, o objetivo deste trabalho é realizar estudos de associação e de seleção genômica para características indicadoras de eficiência alimentar em bovinos da raça Nelore.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA

Com o sequenciamento do genoma bovino foi possível identificar milhares de marcadores genéticos do tipo SNP. O SNP é a forma de variação de DNA mais abundante no genoma. Segundo Weiner e Hudson (2002), estima-se que existam em torno de 10 milhões destes polimorfismos no genoma humano e bovino. Chips de alta densidade de marcadores, do tipo SNP, foram desenvolvidos e estão acessíveis no mercado, os quais vêm sendo utilizados para realização de GWAS.

De modo geral, os estudos de associação genômica (GWAS) objetivam a identificação de genes de grande efeito sobre a expressão de características de interesse (Visscher et al. , 2012). Por meio da identificação de regiões do genoma associadas com características de eficiência alimentar, por exemplo, é possível incorporar tais informações no processo de avaliação genética, visando aumentar a acurácia das predições dos valores genéticos.

Um dos métodos atualmente disponíveis para a realização de estudos de associação genômica é o GBLUP (Meuwissen et al. , 2001). Este método é baseado na substituição da matriz A pela matriz genômica (matriz G), a qual é fundamentada a partir da informação dos marcadores. Muitos pesquisadores têm utilizado esta metodologia (Rolf et al. , 2012; Abdollahi-Arpanahi et al. , 2015; Silva et al. , 2016), e verifica-se que nos últimos anos houve um aumento da quantidade de estudos genômicos de associação ampla com características que indicam a eficiência alimentar em gado de corte.

Olivieri et al. (2016), estudando características indicadoras de eficiência alimentar em animais jovens da raça Nelore, encontraram oito janelas (cada uma composta por 10 SNPs e que explicaram mais que 1% da variância genética aditiva) associadas ao CMS, 12 janelas para CAR, 14 para eficiência alimentar e 18 janelas para GMD. Por sua vez, Rolf et al. (2012), ao estudar 698 novilhos da raça Angus, encontraram 66 SNPs associados ao CAR, 53 SNPs ao consumo de matéria seca (CMS) e 68 ao ganho médio diário (GMD).

Geralmente, a proporção da variância genética explicada por genes identificados via GWAS é baixa (Bolorma et al. , 2011). Isto se deve, em parte, à complexidade das características produtivas, as quais são afetadas por uma grande quantidade de *loci* de pequeno efeito (De Los Campos et al. , 2013). Desta maneira, ao invés de considerar individualmente os SNPs, pode ser vantajoso realizar estudos de associação a partir de janelas definidas por SNPs adjacentes (Boddicker et al. , 2012; Wang et al. , 2012).

Em gado de corte, estudos de GWAS possibilitaram a identificação de diversas regiões cromossômicas associadas com características de eficiência alimentar. Oliveira et al. (2014), por exemplo, trabalhando com 593 animais da raça Nelore, encontraram 36 regiões genômicas que explicaram mais de 1% da variância, distribuídos em 21 cromossomos, os quais explicaram entre 0,5 e 9,07 % da variância genética. Seabury et al. 2017, trabalhando com características de crescimento e eficiência alimentar a partir de informações de 3.887 animais (Angus, Hereford e SimAngus) genotipados com painéis de 50K (HD-GeneSeek® Genomic Profiler 50Ki) e de alta densidade (Illumina BovineHD chip), detectaram 14 regiões genômicas para as características de CAR, CMS, GMD e peso metabólico e em todas as populações.

De um modo geral, diferentes regiões do cromossomo têm sido associadas com as mesmas características avaliadas em diferentes populações (Fortes et al. , 2012; Abo-Ismael et al. , 2014; Saatchi et al. , 2014). Uma possível explicação, de acordo com Tizioto et al. (2013), é a diferença entre raças e/ou diferença do desequilíbrio de ligação entre SNPs e variantes causais. Fernandes Júnior (2015) destacou que as diferenças entre resultados de GWAS podem também ser consequência de associações falsas entre os SNPs e o fenótipo de interesse, muitas vezes causadas em decorrência de um pequeno número de amostras disponíveis nos estudos (Dekkers, 2004).

2.2 SELEÇÃO GENÔMICA

A seleção genômica (SG; Meuwissen et al. , 2001) visa à predição do valor genético dos animais candidatos à seleção (animais jovens apenas com informações

genotípicas) com base nos genótipos de milhares de marcadores moleculares do tipo SNP e seus respectivos efeitos, os quais são estimados a partir de uma população de referência (animais com fenótipos e genótipos). É realizada uma regressão entre fenótipos e genótipos, estimando assim o efeito de substituição dos alelos de cada marcador. A equação de predição é formada a partir da combinação do genótipo dos SNPs com seus respectivos efeitos (Hayes et al. , 2007).

A SG tem revolucionado o melhoramento genético devido a grande vantagem da mesma (maiores ganhos genéticos por ano) em relação aos tradicionais métodos de seleção. A SG proporciona a diminuição do intervalo de geração e o aumento da acurácia de predição dos valores genéticos dos animais. Segundo Schaeffer (2006), em gado de leite, o uso da SG pode aumentar em até duas vezes o ganho genético quando comparado ao tradicional teste de progênie.

A acurácia do valor genético genômico é influenciada por vários fatores. Destaque para: a variável resposta utilizada para prever o efeito dos marcadores (Garrick et al. , 2009); arquitetura genética e herdabilidade da característica (Goddard e Heyes, 2009; Daetwyler et al. , 2010); tamanho da população de treinamento, nível de desequilíbrio de ligação (DL) entre QTL (*Quantitative trait loci*) e marcador (Brito, 2011); e o parentesco entre as populações de treinamento e de seleção (Clark et al. , 2012).

Muitas são as metodologias para estimar os efeitos dos SNPs. Inicialmente, Meuwissen et al. (2001) utilizaram os métodos dos quadrados mínimos, Bayes A e Bayes B. Estes autores verificaram que, ao contrário dos demais, o método dos quadrados mínimos era inviável devido à baixa habilidade de predição. Outros métodos foram sendo desenvolvidos, como por exemplo, o GBLUP (VanRaden, 2008), o ssGBLUP (Misztal et al. , 2009), o Bayes C π (Habier et al. , 2011) e o *Improved Bayesian Lasso* (IBLASSO; Legarra et al. , 2011).

Os métodos Bayesianos são caracterizados pelos muitos tipos de distribuições *a priori* para as variâncias e efeitos dos SNPs (De Los Campos et al. , 2013), enquanto que o GBLUP e o ssGBLUP assumem variância única para todos os marcadores (VanRaden, 2008; Misztal et al. , 2009). Segundo VanRaden (2008), pelo fato de informar a proporção de fragmentos cromossômicos compartilhados pelos indivíduos, a matriz de parentesco genômica (matriz G), a qual é utilizada nos

métodos GBLUP e ssGBLUP, permite corrigir erros de genealogia, identificar relações de parentesco desconhecidas e diferenciar o parentesco entre irmãos completos, sendo, desta forma, potencialmente, mais precisa que a matriz de parentesco baseada no arquivo de pedigree (matriz A).

Habier et al. (2007), Lund et al. (2009) e Clark et al. (2011), trabalhando com dados simulados, reportaram que as metodologias Bayesianas poderiam proporcionar maiores habilidades preditivas que o método GBLUP. Por outro lado, Hayes et al. (2009), Habier et al. (2011) e Colombani et al. (2013), trabalhando com dados reais, não observaram diferenças significativas entre tais metodologias. Orstensen et al. (2011), trabalhando com ganho médio diário (GMD) e conversão alimentar (CA) de 1.911 suínos da raça Duroc, observaram acurácias de predição similares, de 0,33 e 0,34 para GMD e 0,19 para CA entre as metodologias GBLUP e Bayesian Lasso, respectivamente.

Para características de eficiência alimentar, Bolormaa et al. (2013), trabalhando com 10.181 animais de 9 populações diferentes, entre *Bos taurus*, *Bos indicus* e animais cruzados *Bos taurus* x *Bos indicus*, reportaram valores de correlação entre GEBV e fenótipo ajustado para consumo alimentar residual (CAR) variando de 0,18 (Shorthorn) a 0,58 (Angus), para ganho médio diário a variação foi de 0,13 (cruzamentos recentes de Brahman) a 0,24 (Angus e Belmont Red), enquanto variou de -0,02 (Angus) a 0,37 (Belmont Red) para o consumo de matéria seca. Silva et al. (2016), para a raça Nelore, reportaram acurácias de predição genômica variando de 0,06 a 0,45 para CAR, de 0,17 a 0,54 para GMD, de 0,08 a 0,32 para conversão alimentar e de 0,27 a 0,51 para consumo de matéria seca.

Segundo De Los Campos et al. (2013), estudos têm comprovado as vantagens das predições genômicas quando comparadas às predições que se baseiam na média dos pais. De acordo com Carvalheiro (2014), estudos com animais da raça Nelore têm demonstrado que a SG permite um aumento no ganho genético para um número abrangente de características economicamente importantes. No entanto, os resultados têm sido limitados pelo tamanho da população de referência. Em gado de corte, de um modo geral, ainda não se tem conseguido montar uma população de referência suficientemente grande para assegurar altos valores de acurácia de predição genômica.

3. REFERÊNCIAS

- Abdollahi-Arpanahi R, Morota G, Valente BD, Kranis A, Rosa GJM, Gianola D (2015) Assessment of bagging GBLUP for whole genome prediction of broiler chicken traits. **Journal of Animal Breeding and Genetics** 132:218–228.
- Abo-Ismael MK, Voort GV, Squires JJ, Swanson KC, Mandell IB, Liao X, Stothard P, Moore S, Plastow G, Miller SP (2014) Single nucleotide polymorphisms for feed efficiency and performance in crossbred beef cattle. **BMC Genetics** 15:14.
- Anderson RV, Rasby RJ, Klopfenstein THE, Clark RT (2005) An evaluation of production and economic efficiency of two beef systems from calving to slaughter. **Journal of Animal Science** 83:694–704.
- Arboitte MZ, Restle J, Alves Filho DC, Brondani IL, Silva JHS, Nornberg JL (2004) Desempenho em Confinamento de Novilhos 5/8 Nelore - 3/8 Charolês Abatidos em Diferentes Estádios de Desenvolvimento. **Revista Brasileira de Zootecnia** 33:947-958.
- Archer JA, Richardson EC, Herd RM, Arthur PF (1999) Potential for selection to improve efficiency of feed use in beef cattle: a review. **Australians Journal of Agricultural Research** 50:147-161.
- Arthur JPF, Herd RM (2008) Residual feed intake in beef cattle. **Revista Brasileira de Zootecnia** 37:269-279.
- Arthur PF, Herd RM, Wilkins JF, Archer JA (2005) Maternal productivity for Angus cows divergently selected for post-weaning residual feed intake. **Australian Journal Experimental Agriculture** 45:985-993.
- Arthur PF, Renand G, Krauss D (2001a) Genetic and phenotypic relationships among different measures of growth and feed efficiency in young Charolais bulls. **Livestock Production Science** 68:131-139.
- Arthur PF, Archer JA, Johnston DJ, Herd RM, Richardson EC, Parnell PF (2001b) Genetic and phenotypic variance and covariance components for feed intake, feed efficiency and other post weaning traits in Angus cattle. **Journal of Animal Science** 79:2805-2811.
- Basarab JA, Price MA, Aalhus JL, Okine EK, Snelling WM, Iyle KL (2003) Residual feed intake and body composition in young growing cattle. **Canadian Journal of Animal Science** 83:189-204.
- Bodhireddy P, Kelly MJ, Northcutt S, Prayaga KC, Rumph J, Denise S (2014) Genomic predictions in Angus cattle: Comparisons of sample size, response variables, and clustering methods for cross-validation. **Journal of Animal Science** 92:485-497.

Boddicker N, Waide EH, Rowland RRR, Lunney JK, Garrick DJ, Reecy JM, Dekkers JCM (2012) Evidence for a major QTL associated with host response to porcine reproductive and respiratory syndrome virus challenge. **Journal of Animal Science** 90:1733-1746.

Bolormaa S, Pryce JE, Kemper KE, Hayes BJ, Zhang Y, Tier B, Barendse W, Reverter A, Goddard ME (2013) Detection of quantitative trait loci in *Bos indicus* and *Bos taurus* cattle using genome-wide association studies. **Genetics Selection Evolution** 45:43.

Bolormaa S, Porto Neto LR, Zhang YD, Bunch RJ, Harrison BE, Goddard ME, Barendse W (2011) A genome wide association study of meat and carcass traits in Australian cattle. **Journal of Animal Science** 89:2297-2309.

Branco RH, Bonilha SFM, Razook AG, Corvino TLS, Neto AP, Figueiredo LA (2009) Consumo alimentar residual de machos Nelore selecionados para peso pós-desmame. In: 46ª REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA. **Anais...** Maringá: SBZ, p. 1-3.

Brito FV (2011) **Diversidade genética e acurácia da informação genômica em bovinos de corte**. 144 f. Tese (Doutorado em Zootecnia) – UFRGS, Porto Alegre.

Brody S (1945) **Bioenergetics and Growth**. Reinhold Publishing Corp., New York, 1945.

Bullock KD, Bertrand JK, Benyshek LL (1993) Genetic and environmental parameters for mature weight and other growth measures in Polled Hereford cattle. **Journal of Animal Science** 71:1737-1741.

Carstens GE, Theis CM, White MB, Welsh Jr. TH, Warrington BG, Randel RD, Forbes TDA, Lippke H, Greene LW, Lunt DK (2002) Residual feed intake in beef steers: I. Correlations with performance traits and ultrasound measures of body composition. **Proceedings of the Western Section of the American Society of Animal Science** 53:552–555.

Carvalho R (2014) Genomic selection in Nelore cattle in Brazil. In: 10th WORLD CONGRESS ON GENETIC APPLIED TO LIVESTOCK PRODUCTION. **Resumos...** Vancouver, Canadá, p.1-6

Clark SA, Hickey JM, Werf JHJ (2011) Different models of genetic variation and their effect on genomic evaluation. **Genetics Selection Evolution** 43:18.

Clark SA, Hickey JM, Daetwyler HD, Van Der Werf JHJ (2012) The importance of information on relatives for the prediction of genomic breeding values and the implications for the makeup of reference data sets in livestock breeding schemes. **Genetics Selection Evolution** 44:4.

Colombani C, Legarra A, Fritz S, Guillaume F, Croiseau P, Ducrocq V, Robert-Granie C (2013) Application of Bayesian least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) and BayesC π methods for genomic selection in French Holstein and Montbeliarde breeds. **Journal of Dairy Science** 96:575–591.

Daetwyler HD, Pong-Wong R, Villanueva B, Woolliams JA, (2010) The impact of genetic architecture on genome-wide evaluation methods. **Genetics** 185:1021-1031.

De Los Campos G, Hickey JM, Pong-Wong T, Daetwyler HD, Calus MPL (2013) Whole-genome regression and prediction methods applied to plant and animal breeding. **Genetics** 193:327-345.

Dekkers JCM (2004) Commercial application of marker and gene-assisted selection in livestock: Strategies and lessons. **Journal of Animal Science** 82:313-328.

Fernandes HJ, Paulino MF, Martins RGR, Valadares Filho SC, Torres RA, Paiva LM, Moraes GFB (2004) Ganho de peso, conversão alimentar, ingestão diária de nutrientes e digestibilidade de garrotes não-castrados de três grupos genéticos em recria e terminação. **Revista Brasileira de Zootecnia** 33:2403-2411.

Fernandes Júnior GA (2015) **Seleção genômica para características de carcaça em bovinos da raça Nelore**. 84 f. Tese (Doutorado em Genética e Melhoramento Animal) – Unesp, Jaboticabal.

Fortes MRS, Lehnert SA, Bolormaa S, Reich C, Fordyce G, Corbet NJ, Whan V, Hawken RJ, Reverter A (2012) Finding genes for economically important traits: Brahman cattle puberty. **Animal Production Science** 52:143-150.

Garrick DJ, Taylor JF, Fernando RL (2009) Deregressing estimated breeding values and weighting information for genomic regression analyses. **Genetics Selections Evolution** 41:55.

Goddard ME, Hayes BJ (2009) Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programmes. **Nature Review Genetics** 10:381–391.

Guidoni AL (1994) **Alternativas para comparar tratamentos envolvendo o desempenho nutricional animal**. 105 f. Tese (Doutorado) - Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Piracicaba.

Gunski RJ, Garner AV, Borjas AR, Bezerra LAF, Lôbo RB (2001) Estimativas de parâmetros genéticos para características incluídas em critérios de seleção em gado Nelore. **Ciência Rural** 31:603-607.

Habier D, Fernando RL, Dekkers JCM (2007) The impact of genetic relationship information on genome-assisted breeding values. **Genetics** 177:2389–2397.

Habier D, Fernando RL, Kizilkaya K, Garrick DJ (2011) Extension of the Bayesian alphabet for genomic selection. **BMC Bioinformatics** 12:186.

Hayes BJ, Bowman PJ, Chamberlain AJ, Goddard ME (2009) Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. **Journal of Dairy Science** 92:433–443.

Hayes BJ, Chamberlain AJ, Mcpartlan H, Macleod I, Sethuraman L, Goddard ME, (2007) Accuracy of marker assisted selection with single markers and marker haplotypes in cattle. **Genetical Research** 89:215- 220.

Hegarty RS; Goopy JP, Herd RM, Mccorkell B (2007) Cattle selected for lower residual feed intake have reduced daily methane production. **Journal of Animal Science** 85:1479-1486.

Herd RM, Archer JA, Arthur PF (2003) Reducing the cost of beef production through genetic improvement in residual feed intake: Opportunity and challenges to application. **Journal of Animal Science** 81:9-17.

Hicks RB, Owens FN, Gill DR, Oltjen JW, Lake RP (1990) Daily dry matter intake by feedlot cattle: Influence of breed and gender. **Journal of Animal Science** 68:245–253.

Koch RM, Swinger LA, Chambers D, Gregory KE (1963) Efficiency of feed use in beef cattle. **Journal of Animal Science** 22:486-494.

Legarra A, Granie CR, Croiseau P (2011) Improved Lasso for genomic selection. **Genetics Research** 93:77–87.

Lima NLL, Pereira IG, Ribeiro JS (2014) Consumo alimentar residual como critério de seleção para eficiência alimentar. **Acta Veterinaria Brasilica** 7:255-260.

Liu MF, Goonewardene LA, Bailey DRC, Basarab JA, Kemp RA, Arthur PF, Okine EK, Makarechian M (2000) A study on the variation of feed efficiency in station tested beef bulls. **Canadian Journal of Animal Science** 80:435-441.

Liu R, Sun Y, Zhao G, Wang F, Wu D, Zheng M, Chen J, Zhang L, Hu Y, Wen J (2013). Genome-Wide Association Study Identifies Loci and Candidate Genes for Body Composition and Meat Quality Traits in Beijing-You Chickens. **PLOS ONE** 8:1-11.

Lund MS, Sahana G, Koning D, Su G, Carlborg O (2009) Comparison of analyses of the QTLMAS XII common dataset. I: Genomic selection. **BMC Proceedings** 3(Suppl 1):S1.

Meuwissen TH, Hayes BJ, Goddard ME (2001) Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker map. **Genetics** 157:1819-1829.

Misztal I, Legarra A, Aguilar I (2009) Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree, and genomic information. **Journal of Dairy Science** 92:4648-4655.

Nkrumah JD, Okine EK, Mathison GW, Schmid K, Li C, Basarab JA, Price MA, Wang Z, Moore SS (2006) Relationships of feedlot feed efficiency, performance, and feeding behavior with metabolic rate, methane production, and energy partitioning in beef cattle. **Journal of Animal Science** 84:145-153.

Oliveira PSN, Cesar ASM et al. (2014) Identification of genomic regions associated with feed efficiency in Nelore cattle. **BMC Genetics** 15:100.

Olivieri BF, Mercadante ME, Cyrillo JN, Branco RH, Bonilha SF, Albuquerque LG, Silva RM, Baldi F (2016) Genomic Regions Associated with Feed Efficiency Indicator Traits in an Experimental Nelore Cattle Population. **PLOS ONE** 19:11.

Ostensen T, Christensen OF, Henryon M, Nielsen B, Su G, Madsen P (2011) Deregressed EBV as the response variable yield more reliable genomic predictions than traditional EBV in pure-bred pigs. **Genetics Selection Evolution** 43:38.

Pacheco PS, Restle J, Vaz FN, Freitas AK, Padua JT, Neumann M, Arboitte MZ (2006) Apreciação econômica da terminação em confinamento de novilhos jovens e superjovens de diferentes grupos genéticos. **Revista Brasileira de Zootecnia** 35:309-320.

Ponsuksili S, Murani E, Trakooljul N, Schwerin M, Wimmers K (2014) Discovery of Candidate Genes for Muscle Traits Based on GWAS Supported by eQTLanalysis. **International Journal of Biological Sciences** 10:327-337.

Ramsey R, Doye D, Ward C, Mcgrann J, Falconer L, Bevers S (2005) Factors affecting beef cow-herd costs, production and profits. **Journal of Agricultural and Applied Economics** 37:91-99.

Razook AG, Figueiredo LA, Nardon RF, Cyrillo JNSG, Ruggieri AC (2001) Efeitos de raça e da seleção para peso pós-desmame sobre características de confinamento e de carcaça da 15ª 33 progênie dos rebanhos Zebu e Caracu de Sertãozinho (SP). **Revista Brasileira de Zootecnia** 30:115-124.

Robinson DL, Oddy VH (2004) Genetic parameters for feed efficiency, fatness, muscle area and feeding behavior of feedlot finished beef cattle. **Livestock Production Science** 90:255-270.

Rolf MM, Taylor JF, Schnabel RD, McKay SD, McClure MC, Northcutt SL, Kerley MS, Weaber RL (2012) Genome-wide association analysis for feed efficiency in Angus cattle. **Animal Genetics** 43:367–374.

Saatchi M, Schnabel RD, Taylor JF, Garrick DJ (2014) Large-effect pleiotropic or closely linked QTL segregate within and across ten US cattle breeds. **BMC Genomics** 15:442.

Santana MHA, Oliveira Junior GA et al. (2014) Genetic parameter estimates for feed efficiency and dry matter intake and their association with growth and carcass traits in Nellore cattle. **Livestock Science** 167:80–85.

Saviotto D, Berry DP, Friggens NC (2014) Towards an improved estimation of the biological components of residual feed intake in growing cattle. **Journal of Animal Science** 92:467–476.

Schaeffer LR (2006) Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. **Journal of Animal Breeding and Genetics** 123:218-223.

Seabury CM, Oldeschulte DL et al. (2017) Genome-wide association study for feed efficiency and growth traits in U. S. beef cattle. **BMC genetics** 18:368.

Silva RMO, Fragomeni BO et al. (2016) Accuracies of genomic prediction of feed efficiency traits using different prediction and validation methods in an experimental Nellore cattle population. **Journal of Animal Science** 94:3613–3623.

Tizioto PC, Decker JE et al. (2013) Genome scan for meat quality traits in Nelore beef cattle. **Physiological Genomics** 45:1012-1020.

Utsunomiya YT, Carmo AS (2013) Genome-wide association study for birth weight in Nellore cattle points to previously described orthologous genes affecting human and bovine height. **BMC Genetics** 14:52.

VanRaden PM (2008) Efficient Methods to Compute Genomic Predictions. **Journal of Dairy Science** 91:4414-4423.

Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J (2012) Five Years of GWAS Discovery. **The American Journal of Human Genetics** 90:7–24.

Wang H, Misztal I, Aguilar I, Legarra A, Muir WM (2012) Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. **Genetics Research** 94:73-83.

Weiner MP, Hudson TJ (2002) Introduction to SNP: discovery of markers for disease. **BioTechniques** 32:S4-S13.

Weller JL, Ron M (2011) *Invited review*: Quantitative trait nucleotide determination in the era of genomic selection. **Journal of Dairy Science** 94:1082-1090.

CAPÍTULO 2 – ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA PARA CARACTERÍSTICAS DE EFICIÊNCIA ALIMENTAR EM DOIS PROGRAMAS DE MELHORAMENTO GENÉTICO DE BOVINOS DA RAÇA NELORE

RESUMO - A eficiência alimentar está diretamente associada com lucratividade e sustentabilidade na bovinocultura de corte. Taxa de conversão alimentar (CA), consumo de matéria seca (CMS), consumo alimentar residual (CAR), eficiência alimentar (EA) e ganho médio diário (GMD) são exemplos de características importantes para a seleção de animais mais eficientes dentro do sistema produtivo. Porém, este tipo de característica não vem sendo considerado como critério de seleção devido à dificuldade de obtenção de medidas fenotípicas. Com o avanço das tecnologias de sequenciamento e genotipagem, foram desenvolvidos chips de marcadores do tipo SNP (*single nucleotide polymorphism*) espalhados por todo o genoma. Estas informações moleculares podem ser utilizadas em estudos de associação genômica ampla (GWAS – *Genome-Wide Association Study*), os quais permitem a identificação de variações genéticas associadas à expressão de características de interesse. No presente trabalho, foi realizado um estudo de associação genômica ampla para as características conversão alimentar, consumo alimentar residual, consumo de matéria seca, eficiência alimentar e ganho médio diário em dois rebanhos da raça Nelore (Instituto de Zootecnia de Sertãozinho/SP e Nelore Qualitas), visando identificar regiões cromossômicas associadas com eficiência alimentar dentro e entre populações. Um total de 1.854 animais (1.037 do IZ e 817 do Qualitas) tinham informações fenotípicas e genotípicas. O GWAS foi realizado por meio da metodologia GBLUP, considerando um modelo animal unicaracterística para cada rebanho individualmente. Para o IZ, além dos efeitos aleatórios de animal e residual, foram incluídos, no modelo, os efeitos fixos de grupo de contemporâneos e mês de nascimento, bem como as covariáveis idade do animal (efeito linear), idade da mãe (efeitos linear e quadrático) e componentes principais, para todas as características. O efeito quadrático da covariável idade do animal foi considerado apenas para CMS e GMD. Para o Qualitas, foi considerado o efeito fixo de grupo de contemporâneos, a covariável idade do animal (efeito linear) e os efeitos aleatórios de animal e de resíduo. A percentagem da variância explicada por janelas de 100 SNPs adjacentes foi utilizada para identificar regiões de maior efeito sobre cada característica. As regiões genômicas de maior efeito (janelas que explicaram mais de 1% da variância) para CA explicaram 23,15% e 16,45% em IZ e Qualitas, respectivamente. Para as demais características, a percentagem verificada foi de 17,73% e 7,98% para CAR, de 17,42% e 16,49% para CMS, de 26,07% e 9,06% para EA e de 15,16% e 9,99% para GMD. Foram identificadas regiões de maior efeito para cada característica nas duas populações, porém, não foram encontradas regiões em comum. As análises de enriquecimento mostraram que muitos genes presentes em uma ou na outra população, participam das mesmas vias metabólicas, revelando a importância das regiões identificadas para a expressão das características indicadoras de eficiência alimentar.

Palavras-chave: associação genômica ampla, eficiência alimentar, melhoramento genético

CHAPTER 2 – GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY FOR FEED EFFICIENCY TRAITS IN TWO BREEDING PROGRAMS FOR NELLORE BREED

ABSTRACT - Feed efficiency traits are directly associated with beef cattle profitability and sustainability. Feed conversion ratio (FCR), residual feed intake (RFI), dry matter intake (DMI), feed efficiency (FE) and average daily gain (ADG), for example, are important traits for the selection of efficient animals within the production system. However, except for average daily gain, these traits have not been considered as selection criteria due to the difficulty in obtaining of phenotypes. With the advance of sequencing and genotyping technologies, high-density SNP (single nucleotide polymorphism) chips are commercially available. This molecular information can be used for genome-wide association studies (GWAS), which allow the identification of genetic variants associated with the trait expression in different populations. Therefore, this project aims to conduct a genome-wide association study for FCR, RFI, DMI, FE and ADG in two Nelore populations belonging to two breeding programs: Instituto de Zootecnia (IZ - Sertãozinho/SP), and Nelore Qualitas, aiming to identify chromosomal regions associated with feed efficiency within and between populations. A total of 1854 genotyped animals (1037 from IZ and 817 from Qualitas) with phenotypic information were evaluated. The GWAS were performed using the GBLUP methodology, considering single-trait animal model for each population, individually. For IZ, the model included the fixed effects of contemporary group and birth month, and, as covariable, the linear effect of animal age, linear and quadratic effects of cow age and the effects of two principal components, for all traits, in addition to the genetic additive direct and residual random effects. For DMI and ADG, the model also included the quadratic animal age as covariable. For Qualitas, the fixed effects were the contemporary groups and animal age as covariable. The percentage of variance explained by windows of 100 adjacent SNPs was used to identify regions of greatest effect on each trait. The variance explained by windows with effects higher than 1% was 23.15 and 16.45% for FCR, 17.73 and 7.98% for RFI, 17.42 and 16.49% for DMI, 26.07 and 9.06% for FE and 15.16 and 9.99% for ADG for IZ and Qualitas, respectively. Regions with greatest effect were identified for each trait in both populations, however, no common regions were found. On the other hand, enrichment analyzes showed that genes identified for different populations participated in the same metabolic pathways, revealing the importance of the identified regions for the expression of feed efficiency traits in Nelore cattle.

Keywords: animal breeding, feed efficiency, genomic wide association

1. INTRODUÇÃO

Em um sistema produtivo de gado de corte, o custo com alimentação é elevado, podendo chegar a 70% dos custos totais (Anderson et al. , 2005), e ser ainda maior com a utilização do confinamento (Pacheco et al. , 2006). Ainda que o melhoramento genético esteja voltado para características de crescimento e reprodução, é necessária a aplicação de estratégias que direcionam ao aumento da eficiência alimentar, sem que estas prejudiquem o desempenho, a taxa reprodutiva ou a qualidade da carcaça dos animais (Lanna e Almeida, 2004). Desse modo, a seleção para características de eficiência alimentar pode ser importante para aumentar a produtividade e a lucratividade do sistema produtivo.

A mensuração de características indicadoras de eficiência alimentar é difícil e de elevado custo, uma vez que é necessária a mensuração individual de consumo diário, fazendo com que a seleção para as mesmas, por meio de métodos tradicionais, seja inviável. A utilização de informações moleculares tem favorecido o processo de seleção para este tipo de característica (Silva et al. , 2016). Neste sentido, estudos de associação ampla do genoma (GWAS) são ferramentas importantes por permitirem a identificação de variações genéticas relacionadas com a expressão fenotípica das características (Liu et al. , 2013).

Dada à dificuldade e custo de mensuração, a maioria dos trabalhos de GWAS e seleção genômica ampla, em Nelore, para características indicadoras de eficiência alimentar têm sido realizados com conjuntos, relativamente, pequenos de dados (Santana et al. , 2014; Olivieri et al. , 2016). Uma forma de aumentar a população seria utilizar animais da mesma raça de diferentes rebanhos. Entretanto, nem sempre estas medidas são realizadas na mesma fase de crescimento, sendo necessário verificar se as mesmas regiões genômicas estão associadas a estas características em diferentes populações.

O Instituto de Zootecnia vem medindo características indicadoras de eficiência alimentar durante a prova de desempenho, com idade entre nove meses (desmama) e um ano de idade. Por outro lado, no programa Nelore Qualitas tem-se medido as mesmas características, porém, em uma fase diferente da vida do animal,

quando os mesmo estão por volta de dois anos de idade. No presente trabalho, animais genotipados e avaliados para eficiência alimentar provenientes dos dois programas de melhoramento genético da raça Nelore foram utilizados para: buscar regiões cromossômicas de maior efeito sobre as características avaliadas, visando encontrar possíveis diferenças/semelhanças entre as populações; e avaliar a existência de genes candidatos em comum nas duas populações. Estes resultados podem contribuir para verificar a possibilidade de combinar as informações das duas populações na geração de uma única população de referência em futuros trabalhos de seleção genômica.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV / UNESP), Jaboticabal – SP, Brasil (Protocolo nº 18.340/16).

Os dados utilizados neste estudo foram de animais da raça Nelore, provenientes de dois programas de melhoramento genético, sendo um o Centro APTA Bovinos de Corte – Instituto de Zootecnia (IZ), Sertãozinho – SP, e o outro, o Programa Nelore Qualitas (Qualitas).

2.1. APTA BOVINOS DE CORTE – IZ

No IZ, os animais são selecionados com base no desempenho individual do peso ao sobreano, desde o ano de 1978. No início do programa, o rebanho Nelore foi dividido em três linhas de seleção, sendo Nelore Controle (NeC), Nelore Selecionado (NeS) e o Nelore Tradicional (NeT). Desde então, os animais NeC foram selecionados com base em diferenciais de seleção próximos a zero para peso (mensurado aos 378 dias nos machos e aos 350 dias nas fêmeas). Já os animais NeS e NeT foram selecionados com base em diferenciais máximos de seleção para a mesma característica. No rebanho NeT animais de fora, de outras fazendas, podem ser incorporados, enquanto que os NeC e NeS são rebanhos fechados (Zorzi et al. , 2013). A mudança genética estimada no rebanho de seleção é de 0,73% da média da característica por ano (Razook e Mercadante, 2007).

O banco de dados utilizado no presente estudo foi composto por informações fenotípicas e genotípicas de 1156 animais, os quais passaram pelos testes de eficiência alimentar realizados entre os anos de 2005 e 2016. As provas que ocorreram entre os anos de 2005 e 2011 foram realizadas em cochos individuais, e, a partir de 2012, o teste de desempenho passou a ser realizado em piquetes equipados com GrowSafe System, que permite a mensuração de cada evento de alimentação individual e do consumo alimentar, mesmo com os animais estando em grupo. Os cochos de consumo GrowSafe System foram adquiridos no projeto temático “*Ferramentas genômicas no melhoramento genético de características de importância econômica direta em bovinos da raça Nelore*”. **Processo FAPESP 2009/16118-5.**

No Instituto de Zootecnia, após um período de adaptação de 28 dias, os animais são avaliados para consumo alimentar, ganho em peso por pelo menos 70 dias, sendo, todavia, contabilizados apenas 56 dias de prova. Os grupos de animais que entram na prova são formados por animais de mesmo sexo e com idade média de nove meses ($276,57 \pm 35,63$ dias de idade), sendo que a variação máxima permitida entre o animal mais novo e o mais velho é de 90 dias. Os animais são pesados em um intervalo de 14 dias sem a realização de jejum prévio. A dieta é composta, basicamente, por silagem de milho, farelo de soja, fubá de milho, sal + ureia, correspondendo a 66,8% de NDT (nutrientes digestíveis totais) e 13,2% de PB (proteína bruta), visando atingir um ganho médio diário de aproximadamente 1,1 kg/dia.

2.2 PROGRAMA QUALITAS

O programa de Melhoramento Genético Nelore Qualitas foi criado em 2001 e a partir de 2010 iniciou a mensuração da eficiência alimentar dos animais em baias individuais. Atualmente, estão cadastradas no programa 42 propriedades rurais em sete estados do país, com mais de 300 mil matrizes avaliadas (NELORE QUALITAS, 2017). Os animais são selecionados com base em um índice incluindo as seguintes características: peso à desmama, ganho em peso pós-desmama, perímetro escrotal e escore de musculabilidade.

O banco de dados do Nelore Qualitas, utilizado neste estudo, continha um total de 833 animais com informações fenotípicas e genotípicas, todos machos, avaliados nas provas de eficiência realizadas nos anos de 2010 a 2016. As provas dos anos de 2010 a 2015 foram realizadas em baias individuais, porém, a partir do ano de 2016, os animais foram provados em grupo, e o consumo dos mesmos foi mensurado pelo Sistema Intergado. Tal sistema possui funcionamento semelhante ao GrowSafe System, o qual também determina o consumo dos animais, bem como a frequência em que vão ao cocho.

No Programa Nelore Qualitas, os animais são avaliados para consumo alimentar, e ganho em peso, por 84 dias, sendo 56 dias de prova e 21 dias de adaptação. Os grupos de animais que entram na prova são formados por animais machos, com idade média de 21 meses ($652,04 \pm 39,05$ dias de idade). As pesagens são realizadas a cada 21 dias durante o teste, com jejum prévio de sólidos. A dieta é composta por silagem de milho, bagaço de cana, milho moído, farelo e casca de soja, núcleo mineral e aditivo, correspondendo a 82% de NDT e 12,5% de PV, visando um ganho médio diário de 1,2 kg/dia.

2.3 CARACTERÍSTICAS AVALIADAS

2.3.1 CONSUMO DE MATÉRIA SECA

Nas baias individuais do IZ, foram previstas sobras diárias variando entre 5 e 10% do total fornecido, ajustando-se a quantidade de alimento diariamente, assegurando assim o *consumo ad libitum* e evitando problemas decorrentes da seletividade e elevado consumo de concentrado (Maggioni et al. , 2009). A pesagem das sobras foi realizada uma vez ao dia, pela manhã, aproximadamente, 24 horas após a primeira parte da dieta oferecida no dia anterior. A amostragem das mesmas foi realizada durante três vezes na semana para compor uma amostra a cada 28 dias.

O consumo de matéria seca (CMS) diário foi calculado pela diferença da matéria natural do alimento fornecido e as sobras, multiplicando pela porcentagem de matéria seca (para os animais das baias individuais) ou como sendo a matéria seca do alimento consumido (GrowSafe®). Nos cochos equipados com o GrowSafe System, tanto a frequência que o animal vai ao cocho como a quantidade de

alimento ingerido, foram mensurados. É um processo totalmente automatizado, o qual conta com um chip no brinco do animal que o identifica no momento da chegada ao cocho, quantificando assim a alimentação ingerida pela diferença do peso do alimento no cocho. É um sistema que, apesar dos animais estarem em grupo, permite a mensuração individual.

No Programa de Melhoramento Genético Nelore Qualitas, no período de 2010 a 2015, os animais foram confinados em baias individuais de 12,5 m², sem cobertura e com piso de chão batido. A água, assim como a comida, foi oferecida *ad libitum*, em bebedouros com boias. A ração foi fornecida duas vezes ao dia, no período da manhã e à tarde, em cochos individuais de concreto. O consumo de matéria seca foi controlado diariamente, de forma individual, a partir da diferença entre os pesos do alimento fornecido e da sobra nos cochos, multiplicando pela percentagem de matéria seca do alimento. A partir de 2015 os animais foram mantidos em quatro baias coletivas, cada uma com 30 animais, e o consumo alimentar individual foi medido utilizando-se o Sistema Intergado. Cada baia continha cinco cochos de comida e também balanças para a pesagem dos mesmos. O sistema é parecido com o GrowSafe System, e também mensura a frequência que o animal vai ao cocho, bem como a quantidade de alimento ingerido.

Foram excluídos os dias com evidências de que não houve consumo *ad libitum* (ou seja, quando não houve de 5 a 10% de sobras do alimento fornecido), incluindo os dias de manejo dos animais durante horas, ocorrência de problemas metabólicos como acidose, doenças, falha no equipamento e ausência de sobras.

2.3.2 GANHO MÉDIO DIÁRIO

O ganho médio diário (GMD) foi estimado como o coeficiente de regressão linear dos pesos em função dos dias em teste (DET) para cada animal:

$$y_i = \alpha + \beta_i * DET_i + \varepsilon$$

onde y_i é o peso do i -ésimo animal; α é o intercepto da equação de regressão que representa o peso inicial; β_i é o coeficiente de regressão linear que representa o GMD para cada animal; DET_i representa os dias em teste na i -ésima observação; e ε é o erro associado com cada observação.

2.3.3 CONSUMO ALIMENTAR RESIDUAL

Em ambos os programas, o consumo alimentar residual (CAR) foi calculado anualmente como o resíduo da equação de regressão do CMS em função do GMD e do peso vivo metabólico médio ($PV^{0,75}$, no qual $PV = \text{Peso inicial} + \text{GMD} * (\text{dias de duração do teste}/2)$), como demonstrado abaixo:

$$\text{CMS} = \beta_0 + \beta_P * PV^{0,75} + \beta_G * \text{GMD} + \text{resíduo (ou seja, CAR)},$$

em que: β_0 é o intercepto da regressão, β_P e β_G são coeficientes de regressão linear do $PV^{0,75}$ e do GMD, respectivamente.

2.3.4 CONVERSÃO E EFICIÊNCIA ALIMENTAR

A conversão alimentar (CA) foi obtida dividindo-se o consumo de matéria seca (CMS) pelo ganho médio diário (GMD). A eficiência alimentar (EA), por sua vez, é o resultado da divisão do ganho médio diário pelo consumo de matéria seca.

2.4 ARQUIVO DE GENÓTIPOS

Do Instituto de Zootecnia, 932 animais foram genotipados com chip de alta densidade (Illumina BovineHD chip) e 224 animais genotipados com chip de 70K (HD GeneSeek® Genomic Profiler - 75Ki), totalizando assim, genótipos de 1156 animais.

Do Programa Nelore Qualitas, 582 animais foram genotipados com o chip de alta densidade (Illumina BovineHD chip) e 251 animais genotipados com chips de menor densidade (60K - HD-GGP60Ki). Para ambas as populações, os animais genotipados para chips de baixa densidade tiveram seus genótipos imputados para o HD através do software FImpute, considerando informações de pedigree (SARGOLZAEI et al. , 2014).

O controle de qualidade dos genótipos foi realizado em um processo iterativo separadamente para os bancos de dados, IZ e Qualitas. Somente os SNPs localizados em cromossomos autossômicos e com “genecall score” maior que 0,70 foram considerados. Os critérios de exclusão de SNPs foram: $MAF \leq 0,02$; $HWE p\text{-value} < 10^{-5}$ e $Call\ Rate \leq 0,98$. Amostras com $Call\ Rate < 0,90$ foram excluídas das

análises. Após o controle de qualidade, permaneceram 408.171 SNPs para o IZ e 428.621 SNPs para o Qualitas.

2.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A análise de consistência dos fenótipos para ambos os programas foi realizada para cada característica, sendo excluídas observações com medidas de três e meio desvios-padrão acima ou abaixo da média do grupo de contemporâneos (GC). Os GCs foram definidos como: sexo, ano de nascimento e instalação, no caso do IZ e, ano de teste e baia (a partir de 2016) no Qualitas. GC's com menos de três animais também foram excluídos. Após o controle de qualidade dos genótipos e análise de consistência dos fenótipos, permaneceram no estudo 1137 e 817 animais do IZ e Qualitas, respectivamente. As estatísticas descritivas para cada característica, após a análise de consistência das informações, encontram-se sumarizadas na Tabela 1.

Tabela 1. Estatística descritiva das características de eficiência alimentar avaliadas nas populações da raça Nelore do Instituto de Zootecnia (IZ) e do Nelore Qualitas.

IZ					
Característica	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
CA	1037	7,3144	1,9444	3,6503	26,8642
CAR	1037	-0,0047	0,6027	-2,3674	4,8372
CMS	1037	7,2772	1,5529	2,1550	12,640
EA	1037	0,1444	0,0325	0,0372	0,2740
GMD	1037	1,0361	0,2568	0,1761	1,7177
Qualitas					
Característica	N	Média	DP	Mínimo	Máximo
CA	817	8,0460	3,6384	4,0663	43,5470
CAR	817	0,0031	0,7883	-2,7856	4,0795
CMS	817	11,0304	1,4724	7,1882	16,9743
EA	817	0,1379	0,0363	0,0229	0,2459
GMD	817	1,5237	0,4418	0,2321	2,7857

CA: conversão alimentar; CAR: consumo alimentar residual; CMS: consumo de matéria seca; EA: eficiência alimentar; GMD: ganho médio diário; N: número de animais com fenótipo e genótipo que passaram no controle de qualidade; DP: desvio padrão.

O estudo de associação genômica ampla foi realizado considerando o seguinte modelo animal uni-característica:

$$y = X\beta + Zu + e,$$

em que y é o vetor das observações; β é o vetor dos efeitos fixos; u é o vetor do efeito genético aditivo direto, assumindo-se $u \sim N(0, G\sigma_u^2)$, onde G é a matriz de

parentesco genômica e σ_u^2 é a variância genética aditiva; \mathbf{e} é o vetor de efeitos residuais, assumindo-se $\mathbf{e} \sim N(0, I\sigma_e^2)$, onde I é uma matriz identidade e σ_e^2 é a variância residual; e \mathbf{X} e \mathbf{Z} são as matrizes de incidência, que relacionam os registros aos efeitos fixos e aleatórios genéticos, respectivamente.

A matriz G foi calculada da seguinte forma:

$$G = (M - P)(M - P)' / 2 \sum_{j=1}^m p_j(1 - p_j)$$

onde M é uma matriz com m colunas (m = número de marcadores) e n linhas (n = número de animais genotipados), e P é uma matriz contendo a frequência do segundo alelo (p_j), expresso como $2p_j$. M_{ij} é 0 se o animal genotipado i para o SNP j foi homocigoto $_{11}$, é 1 se heterocigoto, ou 2 se o genótipo foi homocigoto $_{22}$.

Para o IZ foram incluídos os efeitos fixos de grupo de contemporâneo e mês de nascimento, e, como covariáveis, idade do animal (linear), idade da mãe (linear e quadrático) e os dois primeiros componentes principais calculados com base na matriz G , para corrigir para estrutura de população, como descrito por Silva et al. , (2016), para todas as características, além dos efeitos aleatórios genético aditivo direto e residual. Para o CMS e GMD, o efeito quadrático da idade do animal foi adicionado ao modelo. Para o Qualitas, os efeitos incluídos no modelo para todas as características foram GC e, como covariável, o efeito linear da idade do animal.

Os efeitos dos SNPs foram obtidos de forma iterativa com auxílio do programa postGSf90, de acordo com o algoritmo proposto por Wang et al. (2014). O efeito de cada marcador (SNP) é obtido em função do valor genético dos animais genotipados da seguinte maneira:

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

onde, $\hat{\theta}$ é o vetor com o efeito dos SNPs, D é uma matriz diagonal com ponderadores para o efeito dos marcadores; Z é a matriz de genótipos; \hat{u} é o vetor com os valores genéticos preditos. No presente estudo, foram consideradas duas iterações, de maneira que na primeira iteração a matriz D foi igual a uma matriz identidade e, na segunda, a matriz D foi uma matriz diagonal contendo os

ponderadores calculados na iteração anterior. De acordo com Melo et al. (2016), com duas iterações diminui-se a ocorrência de resultados falso positivos.

O cálculo da variância de cada SNP deu-se através da multiplicação do efeito do SNP j ao quadrado (θ_j^2) por $2p_jq_j$, onde p_j é a frequência do segundo alelo do SNP j , enquanto q_j é $1-p_j$ (Zhang et al. , 2010). O cálculo da porcentagem da variância genética aditiva explicada por cada uma das janelas de 100 SNPs foi (Wang et al. , 2014):

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

Onde a_i é o valor genético de cada região com 100 SNPs consecutivos, σ_a^2 é a variância genética aditiva, Z_j é o vetor com o genótipo do j -ésimo SNP para todos os animais e $\hat{\theta}_j$ é o efeito estimado para cada SNP dentro de cada janela.

O mapeamento das regiões genômicas de maior efeito sobre a expressão de cada característica foi realizado por meio da inspeção de gráficos do tipo Manhattan, contendo a variância explicada por janelas de 100 SNPs adjacentes, aproximadamente, 1 Mb de comprimento. Os genes contidos nas janelas que explicaram mais de 1% da variância genética aditiva foram identificados a partir de uma busca no banco de dados do NCBI (*National Center for Biotechnology Information*). O mapa de referência utilizado neste estudo foi o UMD 3.1 (Zimin et al. , 2009), e o software David (Huang et al. , 2009) foi empregado na análise descritiva dos genes para cada característica. Além disto, visando identificar possíveis vias metabólicas associadas com cada característica de eficiência alimentar nas duas populações, o software DAVID também foi utilizado na análise de enriquecimento, buscando clusters significativos (score de pontuação acima de 1,00) e que continham genes em comum entre as populações avaliadas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conversão alimentar

Para conversão alimentar (Figura 1), as regiões genômicas de maior efeito explicaram, respectivamente, 23,15% e 16,45% da variância genética, no IZ e no Qualitas. Estas regiões estão localizadas nos cromossomos 1, 5, 6, 10 e 14 para o IZ, e 1, 5, 6, 7, 8 e 13 para o Qualitas. Foram identificados 55 genes para esta característica (Tabela 2) nas duas populações, sendo a maioria codificadores de proteínas.

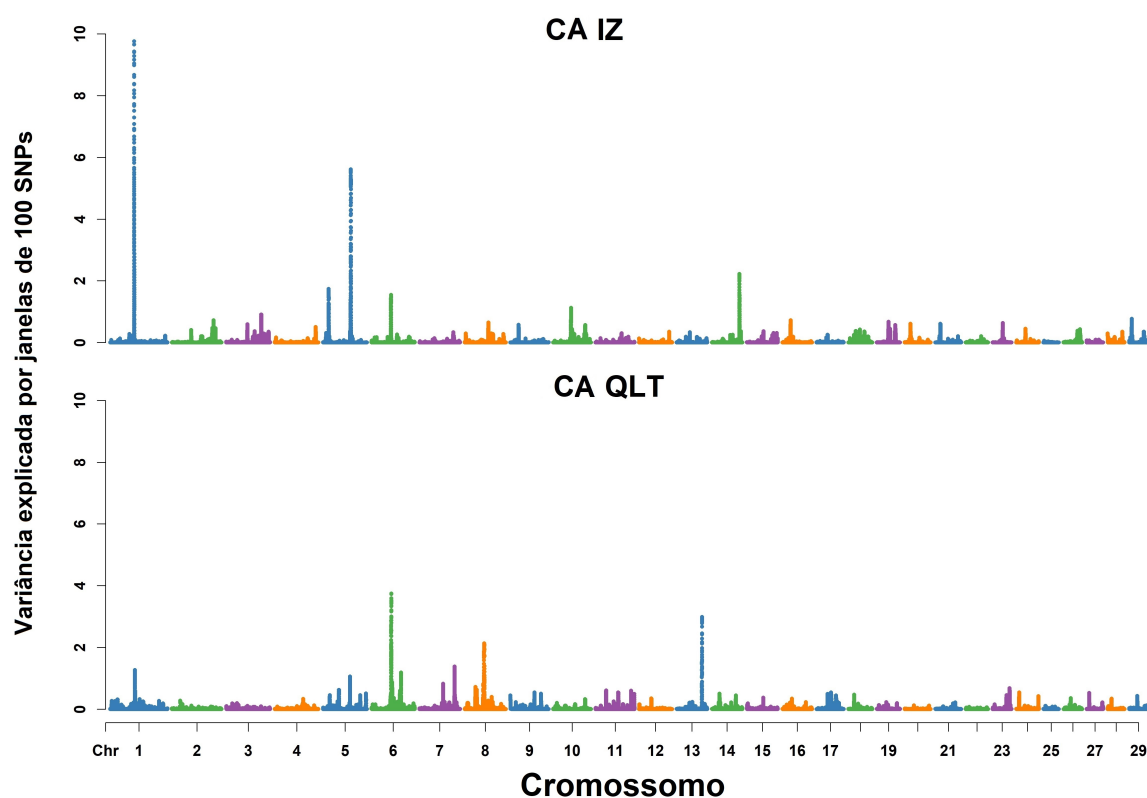


Figura 1. Manhattan plots para conversão alimentar dos animais do IZ e do Qualitas (QLT). Proporção da variância genética explicada por janelas de 100 SNPs adjacentes (eixo y) por cromossomo (eixo x).

Na população do IZ, os principais genes candidatos para conversão alimentar estão localizados nos cromossomos 1 e 5 (Tabela 2) que contém as duas regiões que explicaram a maior percentagem da variância genética para esta característica. O gene *STXBP5L* (cromossomo 1), está relacionado com o risco de desenvolvimento

de fibrose hepática progressiva (Li et al. , 2009). Em bovinos, o desenvolvimento da fibrose hepática diminui o consumo dos animais e pode até condenar a carcaça, levando a perdas econômicas no setor pecuário (Faccin et al. , 2015). O gene *SYT10*, localizado no cromossomo 5, está relacionado com receptores sensoriais ligado à sinais olfativos (Mittelstaedt et al. , 2009). Cao et al. (2011) demonstraram, em um estudo com camundongos, que a inativação do gene *SYT10* prejudica o olfato. Durante o experimento, os autores verificaram que os camundongos com este gene inativado precisaram de mais tempo para encontrar comida escondida que os camundongos normais.

Tabela 2. Regiões genômicas de maior efeito para conversão alimentar nas populações Nelore do Instituto de Zootecnia (IZ) e Qualitas.

IZ			
Chr	Posição	Genes	σ_a^2
1	66384686 - 66679425	<i>STXBP5L, POLQ</i>	9,76
5	76013694 - 76472404	<i>SSTR3, LOC101906944, RAC2, MIR1835, CYTH4, ELFN2, MFNG, CARD10, USP18</i>	1,17
5	76489356 - 77345145	<i>ALG10, SYT10</i>	5,61
5	15562901 - 16042551	<i>RASSF9, NTS, MGAT4C, LOC104972349</i>	1,73
6	53742475 - 54393004	<i>LOC100848287, TRNAC-GCA</i>	1,54
10	49048758 - 49480741	<i>RORA</i>	1,12
14	76474146 - 77082899	<i>LOC104974150, MMP16</i>	2,22
Total			23,15
Qualitas			
1	68154601 - 68636073	<i>SEC22A, LOC104970880, ADCY5, HACD2, LOC784415, MYLK</i>	1,64
5	74216408 - 74786623	<i>LOC616957, RBFOX2, LOC101905799, LOC521214, LOC786352, LOC515697, LOC531557, LOC788286, LOC104968432</i>	1,26
6	54542152 - 54981611	-	3,57
6	55016372 - 55518756	<i>LOC104968862, LOC104968863</i>	1,12
6	56849326 - 57352713	<i>ARAP2, LOC101906389, DTHD1</i>	1,04
6	81578720 - 82083357	<i>TECRL</i>	1,46
7	97204269 - 97712989	<i>TTC37, ARSK, RHOBTB3, RFESD, SPATA9, LOC100296252, GLRX, ELL2</i>	1,12
8	53823453 - 54604346	<i>GNA14, LOC104969364, GNAQ, LOC100848363, LOC104969366, CEP78, PSAT1</i>	2,34
13	70011986 - 70726764	<i>LOC101907117, MAFB, TOP1, LOC101907320, PLCG1, ZHX3, LOC101907049, LPIN3, EMILIN3, LOC104973878</i>	2,90
Total			16,45

Chr: Cromossomo; σ_a^2 : proporção da variância genética aditiva explicada por janelas de 100 SNPs adjacentes.

No Qualitas, os principais genes candidatos foram encontrados nos cromossomos 6 (*TECRL*) e 13 (*PLCG1* e *MAFB*), que foram as regiões que explicaram 1,46 e 2,90% da variância genética da característica (Tabela 2), respectivamente. A região que foi responsável pela maior percentagem da variância genética (3,57%) no cromossomo 6 não apresentou nenhum gene anotado. O *TECRL*, o qual também foi identificado para a característica consumo alimentar residual na mesma população, é um gene regulador de codificação proteica que catalisa uma reação de oxi-redução (Reed et al. , 2017) e está associado com a produção de lipídeo no corpo. Este gene foi previamente associado com conversão alimentar em bovinos Nelore (Santana et al. , 2016). O gene *PLCG1* é um codificador de proteínas. Shen et al. , 2013, relataram que este gene está relacionado com a via de sinalização de cálcio, a qual afeta o conteúdo de triglicérides nos adipócitos. Além disto, o *PLCG1* foi associado com ganho em peso e consumo alimentar de bovinos de corte (Zarek et al. , 2017) e com deposição de gordura em frangos de corte (Moreira et al. , 2018). As proteínas codificadas pelo gene *MAFB* são fatores básicos de transcrição do “zíper de leucina”, a qual desempenha importante papel na regulação da hematopoese (Wang et al. , 1999).

Consumo alimentar residual

Para o consumo alimentar residual (Figura 2), um total de 18 regiões explicaram 17,73% e 7,98% da variância genética aditiva nos rebanhos IZ e Qualitas, respectivamente. Os genes identificados para esta característica estão apresentados na Tabela 3.

Na população do IZ, os principais genes associados ao consumo alimentar residual, previamente descritos, estão nos cromossomos 5 (*SLC39A5*), 10 (*ZNF609* e *TRIPF4*), 11 (*FHL2*) e 14 (*XKR4* e *TMEM68*). O gene *SLC39A5* está envolvido no sistema de transporte de íons (Weaver et al. , 2012). Tal transporte consome em torno de 10% da energia de manutenção. Dessa forma, animais que gastam menos energia para manutenção, podem ter um redirecionamento de energia gasta em outros processos, os quais podem influenciar características de eficiência alimentar (Santana et al. , 2014). Os genes *ZNF609*, *TRIPF4* e *FHL2*, codificam proteínas de

ligação do tipo *Zinc Fingers*. Segundo Santana et al. (2014), esse tipo de proteína se caracteriza por coordenar e estabilizar íons zinco em diversos processos que envolve troca iônica. Os genes *XKR4* e *TMEM68*, foram previamente associados com CMS e ganho em peso em animais cruzados (Lindholm-Perry et al. , 2012).

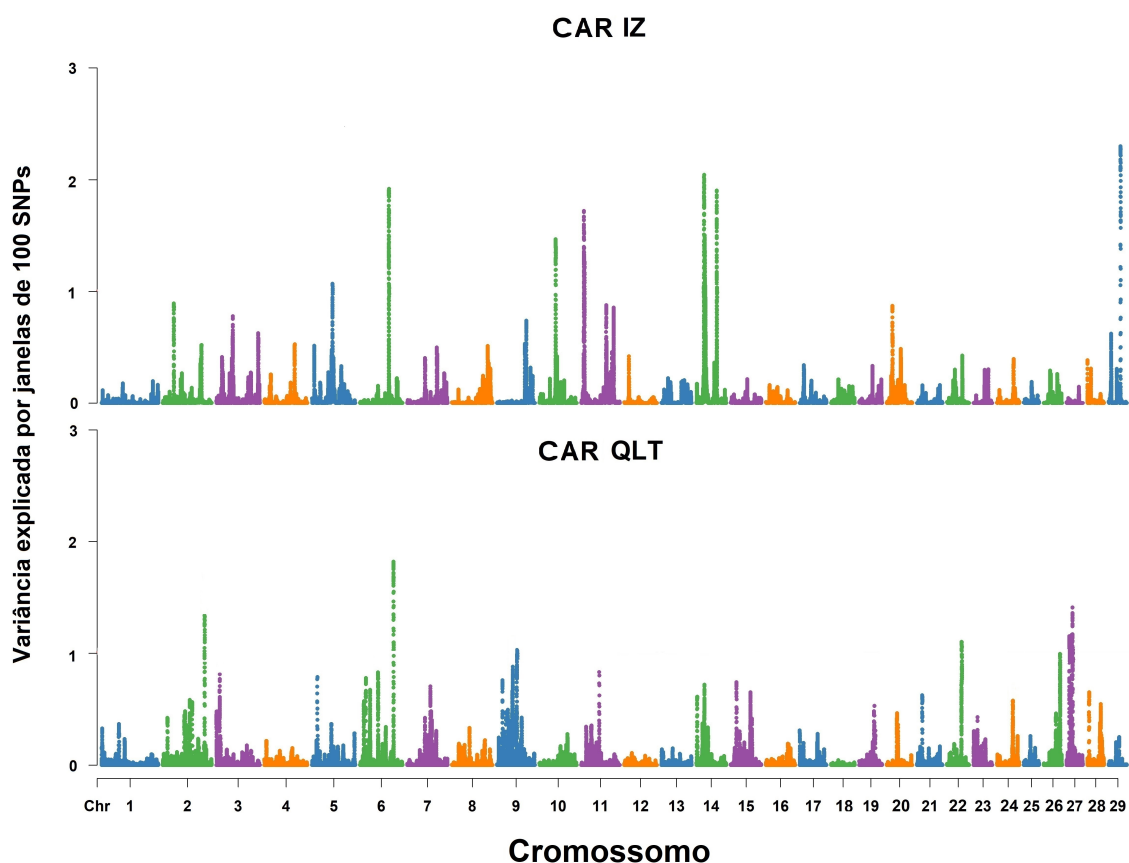


Figura 2. Manhattan plots para consumo alimentar residual dos animais do IZ e Qualitas (QLT). Proporção da variância genética explicada por janelas de 100 SNPs adjacentes (eixo y) por cromossomo (eixo x).

Na população do Qualitas foram identificadas sete regiões genômicas associadas ao consumo alimentar residual. O gene *ZFP42*, localizado no cromossomo 27, está associado à codificação de proteínas de ligação do tipo *Zinc Fingers*.

Tabela 3. Regiões genômicas de maior efeito para consumo alimentar residual nas populações Nelore do Instituto de Zootecnia (IZ) e Qualitas.

IZ			
Chr	Posição	Genes	σ^2_a
5	57250898 – 58021130	<i>GLS2, SPRYD4, MIP, ApoN, APOF, STAT2, IL23A, PAN2, CS, COQ10A, SLC39A5, NABP2, RNF41, MYL6, PA2G4, ERBB3, IKZF4, SUOX, RAB5B, CDK2, PMEL, PYM1, MMP19, DNAJC14, ORMDL2, SARNP, GDF11, CD63, RDH5, BLOC1S1</i>	1,07
6	81194885 – 81562733	<i>LOC101904777, TECRL</i>	1,92
10	45154897 – 46018763	<i>LOC782031, PTGDR, PLEKHO2, PIF1, LOC100336855, OZA2, ZNF609, LOC101907658, LOC101905285, TRIP4, PCLAF, CSNK1G1, PPIB, SNX22, LOC104973146, SNX1, FAM96A, DAPK2</i>	1,47
11	7480234 – 7877749	<i>TMEM182, LOC104973288</i>	1,72
11	7928425 – 8500498	-	1,53
11	9097955 – 9575623	<i>MRPS9, GPR45, TGFBRAP1, LOC199848208, C11H2orf49, FHL2</i>	1,26
14	22483944 – 22950847	<i>LOC614437, LOC104974016, PCMTD1, LOC101906226, LOC104974020, ST18</i>	2,04
14	24445514 – 24906337	<i>XKR4, TRNAT-AGU, TMEM68, TGS1, LOC104974019</i>	1,50
14	25987996 – 26595989	<i>FAM110B, LOC101902490, UBXN2B, CYP7A1, TRNAG-CCC, SDCBP, LOC101902713, NSMAF, LOC104974021, LOC104974022</i>	1,02
14	57939498 – 58581620	<i>EMC2, LOC101905702, LOC104974089, LOC104974088, EIF3E, RSPO2</i>	1,90
29	33924604 – 34376974	-	2,30
Total			17,73
Qualitas			
2	116852744 – 117343484	<i>SPHKAP, LOC781122</i>	1,21
6	94043146 – 94608253	<i>CXCL13, LOC100300832, CNOT6L, MRPL1, LOC104968916, FRAS1</i>	1,38
9	43896912 – 44234999	<i>CRYBG1, ATG5, LOC104972982, LOC104972981, LOC104969548</i>	1,01
22	40176147 – 40451266	<i>LOC100847295, LOC101908653</i>	1,14
26	34258305 – 34656401	<i>LOC104975995, HABP2, NRAP, CASP7, PLEKHS1, DCLRE1A, LOC104975997, LOC104975996, NHLRC2</i>	1,07
27	7633062 – 8063543	<i>LOC101904157, AGA</i>	1,11
27	16485482 – 16933140	<i>LOC101905700, LOC104976057, ZFP42, TRNAG-UCC, LOC104976059, LOC104976058, TRIML2, TRNAF-AAA, TRIML1, LOC507011, LOC101905934</i>	1,06
Total			7,98

Chr: Cromossomo; σ^2_a : proporção da variância genética aditiva explicada por janelas de 100 SNPs adjacentes.

Consumo de matéria seca

Para a característica consumo de matéria seca (Figura 3), as regiões identificadas explicaram um total de 17,42% e 16,49% da variância genética nas populações IZ e Qualitas, respectivamente. Os genes conhecidos encontrados nessas janelas estão apresentados na Tabela 4, para ambas as populações.

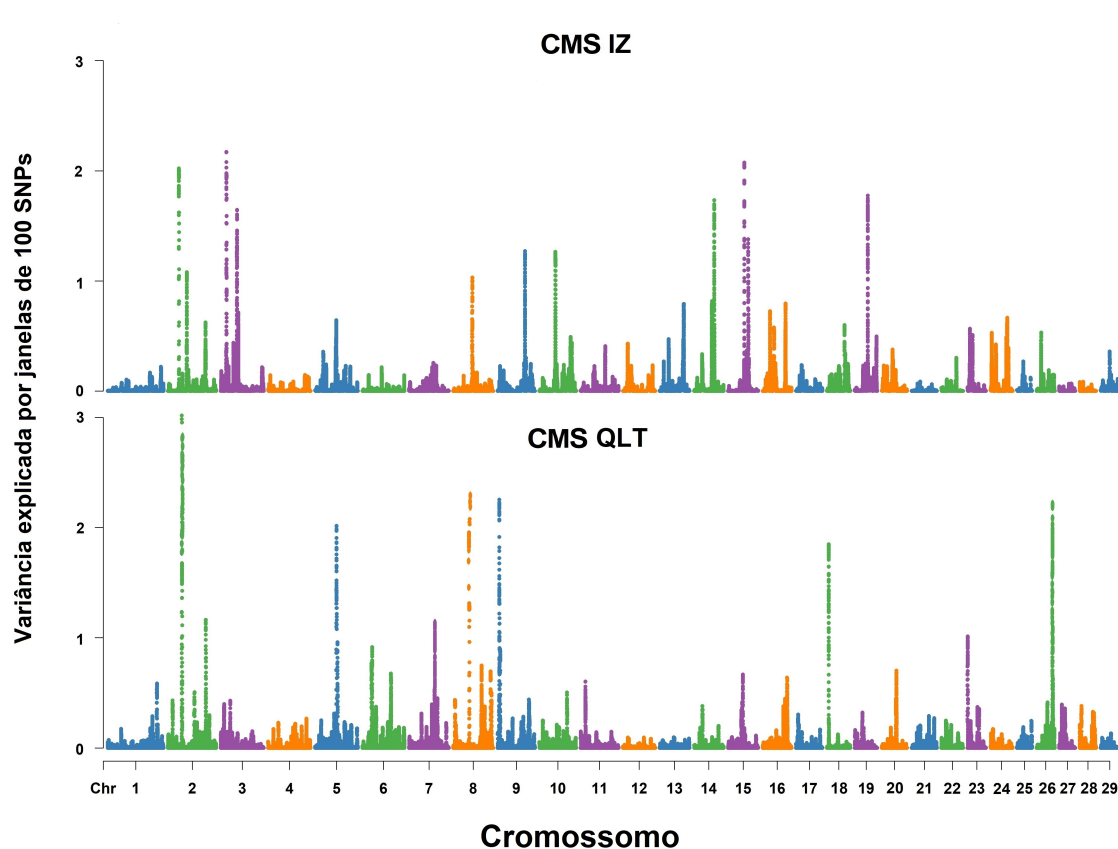


Figura 3. Manhattan plots para consumo de matéria seca dos animais do IZ e Qualitas (QLT). Proporção da variância genética explicada por janelas de 100 SNPs adjacentes (eixo y) por cromossomo (eixo x).

Tabela 4. Regiões genômicas de maior efeito para consumo de matéria seca nas populações Nelore do Instituto de Zootecnia (IZ) e Qualitas.

IZ			
Chr	Posição	Genes	σ_a^2
2	30828554 - 31639214	<i>CSRNP3, LOC101904870, SCN2A, LOC534223, SLC38A11, COBLL1</i>	2,02
2	53369279 - 54046296	<i>ARHGAP15, KYNU</i>	1,08
3	45966303 - 46584472	<i>DPYD</i>	1,64
3	16276824 - 16859768	<i>ATP8B2, AQP10, HAX1, MIR2411, UBAP2L, C3H1orf43, C3H1orf189, MIR190B, TPM3, NUP210L, LOC785421, RPS27, RAB13, JTB, CREB3L4, SLC39A1, CRT2, DENND4B, GATAD2B, SLC27A3, INTS3, NPR1, TRNAM-CAU, ILF2, SNAPIN, CHTOP, S100A1, S100A13, S100A14, S100A16</i>	2,17
8	54155436 - 54843265	<i>GNAQ, LOC100848363, LOC104969366, CEP78, PSAT1, LOC104969367</i>	1,03
9	77364251 - 77966489	<i>NHSL1, CCDC28A, ECT2L, REPS1, ABRACL, HECA, TXLNB</i>	1,27
10	45154897 - 46018763	<i>LOC782031, PTGDR, PLEKHO2, PIF1, LOC100336855, OZA2, ZNF609, LOC101907658, LOC101905285, TRIP4, PCLAF, CSNK1G1, PPIB, SNX22, LOC104973146, SNX1, FAM96A, DAPK2</i>	1,26
14	57939498 - 58581620	<i>EMC2, LOC101905702, LOC104974089, LOC104974088, EIF3E, RSP02</i>	1,73
15	45836470 - 46105240	<i>OLFML1, SYT9</i>	2,07
15	56998064 - 57401048	<i>LOC104974276, ACER3, LOC786726, LOC104974277, B3GNT6, CAPN5, MYO7A</i>	1,38
19	36936926 - 37267966	<i>MRPL27, XYL2, TMMEM92, LOC104975062, LOC618012, COL1A1, HILS1, SGCA, PPP1R9B, SAMD14, PDK2, ITGA3</i>	1,77
Total			17,42
Qualitas			
2	39651859 - 40321516	<i>LOC104971197, GPD2, TRNAG-GCC, TRNAA-CGC, NR4A2</i>	3,13
2	106952479-107515810	<i>ARPC2, GPBAR1, AAMP, TMBIM1, PNKD, LOC104971306, CATIP, LOC104971307, SLC11A1, LOC104971308, MIR26B, CTDSP1, VIL1, USP37, CNOT9, PLCD4, ZNF142, BCS1L, RNF25, STK36, TTLL4, CYP27A1, PRKAG3</i>	1,18
5	60488330 - 61382841	<i>NTN4, SNRPF, CCDC38, AMDHD1, HAL, LTA4H, TRNAD-GUC, ELK3, LOC101907264, LOC104972460, CDK17, CFAP54</i>	1,54
7	72780992 - 73212764	<i>EBF1, LOC104969239, RNF145, LOC101902008, UBLCP1, IL12B</i>	1,23
8	46054124 - 46434052	<i>APBA1, PTAR1, LOC101902706, C8H9orf135, TRNAY-GUA, LOC100297429</i>	2,27
9	4838073 - 5366351	-	2,14
18	5228477 - 5558483	<i>LOC104974730, CLEC3A, WWOX</i>	1,76
23	868795 - 1593798	<i>LOC100141197</i>	1,03
26	45698552 - 46115408	<i>DHX32, LOC101904809, FANK1, LOC101904890, ADAM12</i>	2,21
Total			16,49

Chr: Cromossomo; σ_a^2 : proporção da variância genética aditiva explicada por janelas de 100 SNPs adjacentes.

Na população do IZ, foram identificados os genes *SLC38A11* e *COBLL1* (cromossomo 2), *SLC39A1* (cromossomo 3), *ZNF609* (cromossomo 10) e *COL1A1* (cromossomo 19). O *SLC38A11*, 11º membro da família de transportadores de soluto 38, está relacionado com a atividade de transporte transmembranar de aminoácidos (Fredriksson et al. , 2008). O gene *COBLL1* foi associado com sobrepeso e obesidade em humanos (Mancina et al. 2013). O gene *SLC39A1*, que é codificador de proteínas do tipo hZip (envolvido na absorção de zinco), está relacionado com o transporte de zinco. Segundo Moraes (2001), a deficiência de zinco em bovinos de corte pode levar a um bloqueio da síntese proteica e, conseqüentemente, à redução do apetite. O gene *ZNF609* é um codificador de proteínas de ligação do tipo *Zinc Fingers*. Genes desta família são caracterizados por coordenar e estabilizar os íons de zinco nos mais variados processos de troca iônica (Santana et al. , 2014). O gene *COL1A1* foi associado com o consumo alimentar residual em bovinos de corte (Tizioto et al. , 2015).

No Qualitas, nove regiões genômicas foram encontradas, e os principais genes candidatos foram encontrados nos cromossomos 2 (*GPD2*) e 27 (*ADAM12*), as quais explicaram 3,13% e 2,21% da variância genética da característica, respectivamente (Tabela 3). O gene *GPD2* foi associado com características de carcaça em animais da raça Hanwoo (Seong et al. , 2016). Segundo Mollhah & Ishikawa (2010), esse gene auxilia na diminuição da gordura, do peso e também dos níveis de glucose e triglicérideo, atuando no metabolismo de lipídeos em ratos. O gene *ADAM12* está envolvido em muitos processos biológicos, como ativação de células satélites, participação na regulação da remodelação da matriz extracelular, e sinalização do desenvolvimento muscular e de gordura (Cao et al. , 2003; Kawagachi et al. , 2003). O *ADAM12* foi previamente associado à regulação da miogênese e adipogênese em bovinos das raças Angus e Brahman (Coles et al. , 2014), e também com características de eficiência alimentar em animais da raça Nelore (Oliveira et al. , 2014).

Eficiência alimentar

Para eficiência alimentar (Figura 4), as regiões de maior efeito explicaram 26,07% e 9,06% da variância aditiva no IZ e Qualitas, respectivamente (Tabela 5). Estas regiões estão localizadas nos cromossomos 1, 3, 8, 10, 21 e 23 para o IZ, e 1, 4, 7, 8, 27 e 29 para o Qualitas.

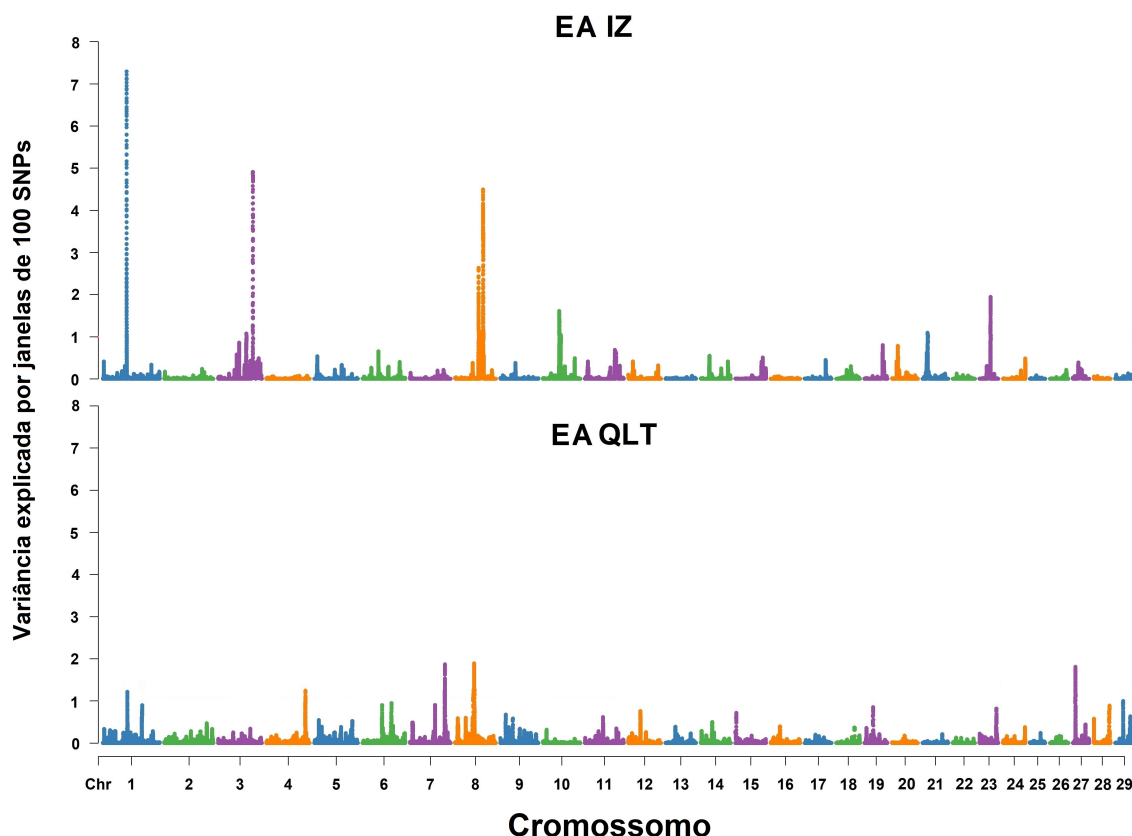


Figura 4. Manhattan plots para eficiência alimentar dos animais do IZ e Qualitas (QLT). Proporção da variância genética explicada por janelas de 100 SNPs adjacentes (eixo y) por cromossomo (eixo x).

Na população do IZ, os principais genes associados à EA, e que foram previamente descritos, estão localizados nos cromossomos 3 (*ELAVL4*), 8 (*UBQLN1*) e 21 (*FAM174B*). O gene *ELAVL4* codifica uma proteína de ligação neuro-específica do RNA (Inman et al. , 1998) e foi associado à obesidade em humanos (Wang et al. , 2016; Li et al. , 2017). O gene *UBQLN1* foi associado com eficiência alimentar no Nelore (Olivieri et al. , 2016) e em linhagens de frangos de elevada EA (Kong et al. , 2016). O *FAM174B* (também identificado para ganho

médio diário na mesma população) foi associado com obesidade em ratos (Sarahan et al. , 2011) e consumo alimentar residual em bovinos Nelore (Tizioto et al. , 2015).

Tabela 5. Regiões genômicas de maior efeito para eficiência alimentar nas populações Nelore do Instituto de Zootecnia (IZ) e Qualitas.

IZ			
Chr	Posição	Genes	σ_a^2
1	66384686 – 66679425	STXBP5L, POLQ	7,29
3	78195145 – 78763241	SERBP1, IL12RB2, IL23R, C3H1orf141, SLC35D1, MIER1, WDR78, LOC518775,	1,07
3	96564865 – 97376562	ELAVL4, AGL4, LOC101905986	4,91
8	65275458 – 65769412	LOC101908166, NR4A3, STX17, LOC101902528, ERP44, INVS, TEX10	2,63
8	77907162 – 78309880	IDNK, UBQLN1	4,49
10	45154897 – 46018763	LOC782031, PTGDR, PLEKHO2, PIF1, LOC100336855, OZA2, ZNF609, LOC101907658, LOC101905285, TRIP4, PCLAF, CSNK1G1, PPIB, SNX22, LOC104973146, SNX1, FAM96A, DAPK2	1,61
10	49048758 – 49480741	RORA	1,04
21	14240434 – 14711754	LOC100337442, RGMA, LOC104975326, CHD2, LOC104975327, LOC101902856, LOC100138175, LOC101902930, LOC101904554, FAM174B	1,09
23	30842457 – 31342902	TRNAR-UCU, MIR7857, TRNAR-ACG, TRNAGCU, TRNAC-GCA, ZNF184, ZNF391, POM121L2, PRSS16, HIST1H2AH, HIST1H2BN, HIST1H2BJ, ZNF322, LOC515414, LOC514235, LOC521167, ABT1, HMGNA4, BTN3A3	1,94
Total			26,07
Qualitas			
1	108598982 - 109045428	SCHIP1	1,21
4	108791049 - 109110169	TPK1	1,09
7	97204269 - 97712989	TTC37, ARSK, RHOBTB3, RFESD, SPATA9, LOC100296252, GLRX, ELL2	1,35
8	51216600 - 51701258	TRPM6, LOC104969357, C8H9orf40, CARNMT1, NMRK1, OSTF1, LOC786030	1,14
8	53830046 - 54607363	GNA14, LOC104969364, GNAQ, LOC100848363, LOC104969366, CEP78, PSAT1	1,36
27	6959283 - 7451608	VEGFC, LOC104976042, LOC511330	1,89
29	42601395 - 43674336	PLA2G16, ATL3, C29H11orf95, MARK2, RCOR2, COX8A, OTUB1, MACROD1, FLRT1, NAA40, STIP1, DNAJC4, NUDT22, TRPT1, VEGFB, FKBP2, PLCB3, BAD, KCNK4, ESRR, PRDX5, RPS6KA4, SLC22A11, SLC22A12, NRXN2, RASGRP2, PYGM, SF1, MAP4K2, MEN1	1,02
Total			9,06

Chr: Cromossomo; σ_a^2 : proporção da variância genética aditiva explicada por janelas de 100 SNPs adjacentes.

No Qualitas, os principais genes candidatos foram encontrados nos cromossomos 8 (*GNAQ* e *CEP78*) e 29 (*PLA2G16* e *COX8A*), regiões que explicaram 1,36% e 1,02% da variância genética da característica, respectivamente.

O gene *GNAQ* participa da atividade da GTPase, do desenvolvimento do sistema esquelético, da regulação da importação da catenina para o núcleo e da regulação negativa da atividade da proteína quinase (Wu et al. , 2014). Ambos os genes *GNAQ* e *CEP78* têm participação na regulação do crescimento dos animais e, conseqüentemente, do peso corporal (Wu et al. , 2014). O gene *PLA2G16* é um importante regulador da taxa de lipólise no tecido adiposo, através da produção de mediadores eicosanoides (Revilla et al. , 2018). Anormalidades nos processos de lipólise (degradação de lipídeos) podem gerar o desenvolvimento de obesidade, além de distúrbios metabólicos (Salerno et al. , 2009). O gene *COX8A*, foi previamente associado com consumo alimentar residual em animais cruzados Hereford x Angus (Kong et al. , 2016). A região Chr7: 97204269 Mb – 97712989 Mb foi identificada tanto para eficiência alimentar quanto para conversão alimentar.

No IZ, foram identificadas regiões com possíveis efeitos pleiotrópicos. A região Chr1: 66384686 Mb – 66679425 Mb foi identificada tanto para eficiência alimentar quanto para conversão alimentar. As regiões Chr8: 65275458 Mb – 65769412 Mb e Chr21: 14240434 Mb – 14711754 Mb foram identificadas para eficiência alimentar e ganho médio diário.

Ganho médio diário

Para o ganho médio diário (Figura 5), as regiões explicaram 15,16 e 9,99% da variância genética aditiva, respectivamente, e estão localizadas nos cromossomos 5, 8, 15, 16 e 21 para o IZ, e 5, 6, 9 e 27 para o Qualitas (Tabela 6).

Na população do IZ, os principais genes associados ao ganho médio diário estão nos cromossomos 5 (*NTS* e *MGAT4C*) e 15 (*ACER3*, *B3GNT6*, *CAPN5* e *MYO7A*). Os genes *NTS* e *MGAT4C* foram associados com esta mesma característica em Nelore (Olivieri et al. , 2016), sendo que o gene *MGAT4C* também foi associado com GMD em frangos de corte (Hamzic et al. , 2015). Os genes *ACER3*, *B3GNT6*, *CAPN5* e *MYO7A*, foram associados com espessura de gordura

da garupa em animais da raça Nelore (Silva et al. , 2016). Seabury et al. (2017) identificaram os genes *CAPN5* e *MYO7A* para a característica de consumo de matéria seca em animais da raça SimAngus. O gene *CAPN5* também foi relacionado com gordura abdominal em frangos (Zhang et al. 2012) e maciez da carne em bovinos (Tizioto et al. 2013). As calpaínas (*CAPN5*) são proteases de cisteína dependentes de cálcio envolvidas no sinal de transdução em uma variedade de processos celulares (Croall e Ersfeld, 2007).

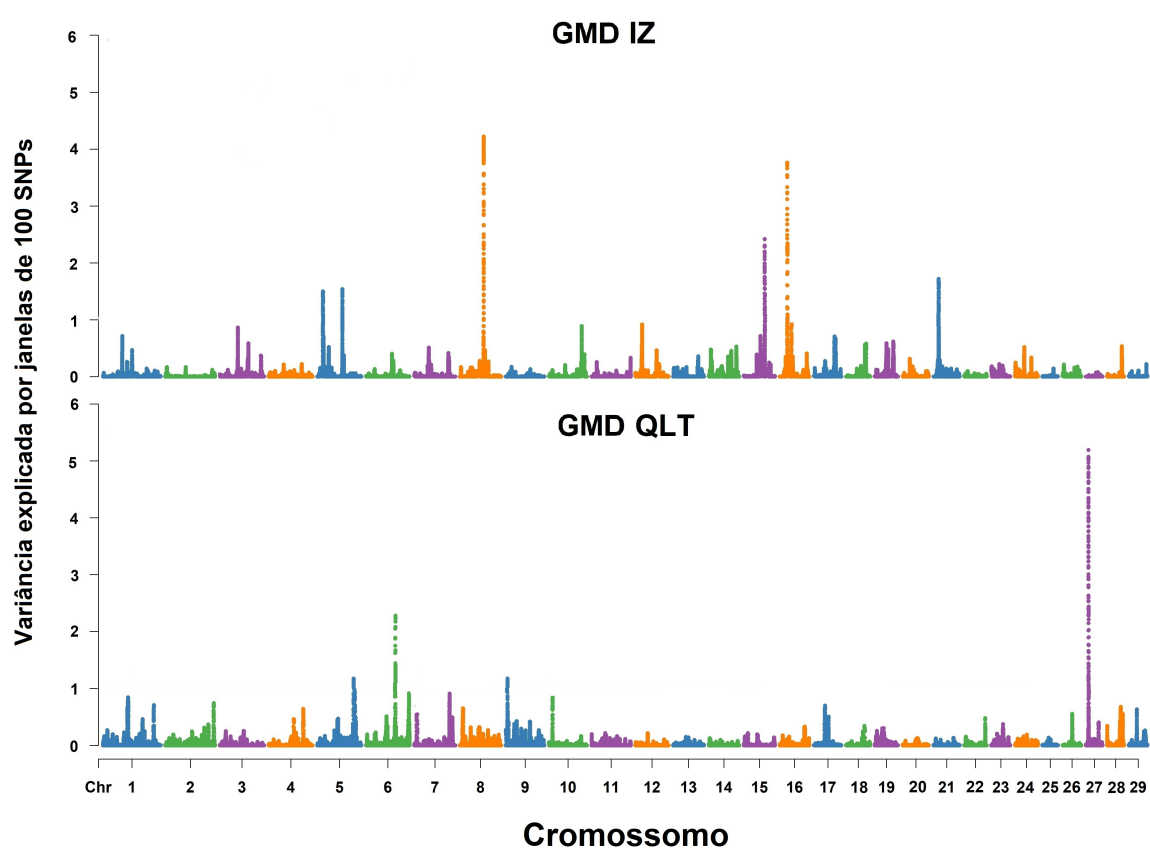


Figura 5. Manhattan plots para ganho médio diário dos animais do IZ e Qualitas (QLT). Proporção da variância genética explicada por janelas de 100 SNPs adjacentes (eixo y) por cromossomo (eixo x).

No Qualitas, os principais genes candidatos identificados para ganho médio diário estão localizados no cromossomo 5 (*PEX5*, *CLSTN3*, *RBP5* e *C1RL*), na região Chr5: 102761519 Mb – 103640401 Mb, a qual explicou 1,17% da variância da característica. Estes genes foram associados com peso metabólico e eficiência

alimentar em vacas Holstein em lactação (Hardie et al. , 2017). A região Chr27: 6947828 Mb – 7414575 Mb foi identificada tanto para ganho médio diário quanto para eficiência alimentar.

Tabela 6. Regiões genômicas de maior efeito para ganho médio diário nas populações Nelore do Instituto de Zootecnia (IZ) e Qualitas.

IZ			
Chr	Posição	Genes	σ_a^2
5	15618204 - 16183541	<i>NTS, MGAT4C, LOC104972349</i>	1,50
5	68707590 - 69295038	<i>SLC41A2, C5H12orf45, ALDH1L2, WASHC4, APPL2, C5H12orf75, LOC104972484</i>	1,54
8	65275458 - 65769412	<i>LOC101908166, NR4A3, STX17, LOC101902528, ERP44, INVS, TEX10</i>	4,22
15	56998064 - 57401048	<i>LOC104974276, ACER3, LOC786726, LOC104974277, B3GNT6, CAPN5, MYO7A</i>	2,42
16	21051005 - 21548577	<i>ESRRG</i>	3,76
21	14240434 - 14711754	<i>LOC100337442, RGMA, LOC104975326, CHD2, LOC104975327, LOC101902856, LOC100138175, LOC101902930, LOC101904554, FAM174B</i>	1,72
Total			15,16
Qualitas			
5	102761519 – 103640401	<i>LOC100335428, LOC100336766, LOC786796, LOC100335470, LOC104972551, WC1-10, LOC100299671, WC1.3, WC1, WC1-8, LOC540180, WC1-2, LOC100139350, PEX5, LOC104972559, CLSTN3, RBP5, C1RL</i>	1,17
6	80468157 – 81025640	<i>LOC104968896</i>	2,22
9	4816772 – 5307152	-	1,14
27	6947828 – 7414575	<i>VEGFC, LOC104976042, LOC511330</i>	5,46
Total			9,99

Chr: Cromossomo; σ_a^2 : proporção da variância genética aditiva explicada por janelas de 100 SNPs adjacentes.

3.1 ANÁLISES DE ENRIQUECIMENTO

Nas análises de enriquecimento para CA (Tabela 7), foram identificados clusters relacionados a nucleotídeos de ligação, via de sinalização Rap 1 e regulação do mediador inflamatório dos canais TRP, Loop-P contendo nucleosídeo trifosfato hidrolase e exossomo extracelular.

Vias	Score	Genes POP_IZ	Genes POP_QT	Função
Nucleotídeos de ligação	1.36	<i>RAC2</i>	<i>GNAQ</i> <i>GNA14</i> <i>ADCY5</i> <i>MYLK</i>	Secreção de saliva; ativadores de receptores acoplados a proteína G (baixo peso ao nascer).
Via de sinalização Rap ₁	1.35	<i>RAC2</i>	<i>GNAQ</i> <i>ADCY5</i> <i>PLCG1</i>	-
Regulação do mediador inflamatório dos canais TRP	1.35	<i>RAC2</i>	<i>GNAQ</i> <i>ADCY5</i> <i>PLCG1</i>	Hipersensibilidade térmica (termorregulação)
Loop-P contendo nucleosídeo trifosfato hidrolase	1.11	<i>POLQ</i> , <i>CARD10</i> , <i>RAC2</i>	<i>GNA14</i> <i>GNAQ</i> <i>RHOBTB3</i>	-
Exossomo extracelular	1.11	<i>RASSF9</i> , <i>RAC2</i>	<i>GNA14</i> <i>GNAQ</i> <i>RHOBTB3</i> <i>MYLK</i> <i>PSAT1</i>	Proteína constituinte dos tecidos musculares.

Os genes que constituem a via de nucleotídeos de ligação, encontrados nesse estudo, estão relacionados à: secreção de saliva (gene *GNAQ*, Uchiyama et al. , 2016), a qual tem papel muito importante na formação do bolo alimentar e, conseqüentemente, no processo de digestão e aproveitamento do alimento ingerido (Feio e Sapeta, 2005); ativadores de receptores acoplados a proteína G (*ADCY5*, *GNA14*, *GNAQ*), os quais podem estar relacionados ao baixo peso ao nascer e resistência imunológica (Freathy et al. , 2010); e proteínas constituintes dos tecidos musculares (*MYLK*, Han et al. , 2011). A via de regulação do mediador inflamatório dos canais TRP exibe respostas à temperatura, pois o canal de TRP possui um receptor de calor, o qual é sensibilizado por modificações pós-traducionais, que são ativos por receptores acoplados a proteína G ou receptores de tirosina quinase. Esta sensibilização contribui para a hipersensibilidade térmica e, por sua vez, à termorregulação (Patapoutian et al. , 2003). Segundo Herd et al. (2009), a termorregulação é um dos processos associados às diferenças observadas nas características de eficiência alimentar. Portanto, essas vias apresentam componentes considerados chave para a integração dos processos resultantes da eficiência de conversão alimentar.

Para o CAR (Tabela 8), foram encontrados clusters relacionados à proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina e ao domínio SPRY e o receptor de rianodina, indicando a importância destas regiões para a variação da característica de consumo alimentar residual. A família de proteínas da insulina agrupa vários peptídeos ativos evolutivamente relacionados (Blundell and Humbel, 1980), os quais incluem os fatores de crescimento semelhantes à insulina (Sato et al. , 1992). A insulina está envolvida em diversos processos, como na regulação da homeostase da glicose, acelera a glicólise e a síntese de glicogênio no fígado, podendo também promover o crescimento celular (Bell et al. , 1980). O domínio SPRY é o primeiro, de um total de três repetições estruturais, dos principais canais de liberação de Ca^{+2} , o receptor de rianodina (Ponting et al. , 1997). Segundo Lima-Leopoldo et al. (2008) e Loureiro da Silva et al. (2017), os canais de liberação de cálcio estão relacionados com a obesidade em ratos.

Vias	Score	Genes POP_IZ	Genes POP_QT	Função
Proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina	2.12	<i>RSPO2</i> <i>ERBB3</i>	<i>PRAS1</i>	A insulina está envolvida na regulação da homeostase da glicose, acelera a glicólise e a síntese de glicogênio no fígado, promovendo o crescimento celular.
Domínio SPRY e receptor de rianodina	1.33	<i>SPRYD4</i>	<i>TRIML1</i> <i>TRIML2</i>	O domínio SPRY é um canal de liberação de Ca^{+2} , o qual está relacionado com a obesidade (ratos).

Para CMS (Tabela 9), foram encontrados clusters relacionados ao “Domain:EF-hand 1 and 2”, “EF-hand-like domain”, ligação ao íon cálcio, via de sinalização do glucagon, resistência à insulina e via de sinalização do AMPK.

Muitas proteínas de ligação ao íon cálcio compartilham um tipo de domínio de ligação ao cálcio, também conhecido como “EF-hand”. A ligação de Ca^{2+} induz uma alteração na conformação do “EF-hand”, ativando ou inativando proteínas alvo (Yap et al. , 1999). A relação do cálcio com fatores relacionados a características de eficiência alimentar é, possivelmente, explicada pelo calcitriol ($1,25 (OH)_2 D_3 D$), que atua no transporte ativo, aumentando a concentração do cálcio para o interior do

adipócito (Pereira et al. , 2009). Ainda de acordo com esses autores, tal influxo resulta em uma maior taxa de lipogênese e na diminuição da lipólise (degradação de lipídeo), sendo que a produção do calcitriol é inversamente proporcional à ingestão de Ca^{2+} . Assim, o aumento do consumo de cálcio pode diminuir a massa gorda e, conseqüentemente, diminuição da obesidade.

Tabela 9. Análise de enriquecimento (GO terms e KEGG) via DAVID database para consumo de matéria seca com os genes presentes na população do IZ (POP IZ) e do Qualitas (POP QT).

Vias	Score	p-valor	Genes POP_IZ	Genes POP_QT	Função
Domínio EF-hand 1 e 2	2.57	7.5×10^{-5}	<i>S100A1</i> <i>S1000A13</i> <i>S100A14</i> <i>S100A16</i>	<i>GPD2</i> <i>PLCD4</i>	Muitas proteínas de ligação ao íon cálcio compartilham um tipo de domínio de ligação ("EF-hand"). A relação do cálcio com fatores relacionados a características de eficiência alimentar é, possivelmente, explicada pelo calcitriol ($1,25 (OH)_2D_3D$), o qual aumenta a [] de Ca^{+2} para o interior do adipócito, podendo reduzir a lipólise (degradação do lipídeo), podendo assim diminuir a massa gorda (obesidade).
EF-hand-like domain	2.57	4.9×10^{-3}	<i>REPS1</i> <i>S100A1</i> <i>S1000A13</i> <i>S100A14</i> <i>S100A16</i>	<i>GPD2</i> <i>PLCD4</i>	Muitas proteínas de ligação ao íon cálcio compartilham um tipo de domínio de ligação ("EF-hand"). A relação do cálcio com fatores relacionados a características de eficiência alimentar é, possivelmente, explicada pelo calcitriol ($1,25 (OH)_2D_3D$), o qual aumenta a [] de Ca^{+2} para o interior do adipócito, podendo reduzir a lipólise (degradação do lipídeo), podendo assim diminuir a massa gorda (obesidade).
Ligação ao íon cálcio	2.57	5.5×10^{-3}	<i>REPS1</i> <i>S100A1</i> <i>S1000A13</i> <i>S100A14</i> <i>S100A16</i> <i>SGCA</i> <i>SYT9</i>	<i>GPD2</i> <i>PLCD4</i> <i>VIL1</i>	Muitas proteínas de ligação ao íon cálcio compartilham um tipo de domínio de ligação ("EF-hand"). A relação do cálcio com fatores relacionados a características de eficiência alimentar é, possivelmente, explicada pelo calcitriol ($1,25 (OH)_2D_3D$), o qual aumenta a [] de Ca^{+2} para o interior do adipócito, podendo reduzir a lipólise (degradação do lipídeo), podendo assim diminuir a massa gorda (obesidade).
Via de sinalização do glucagon	1.48	0.013	<i>CRTC2</i> <i>GNAQ</i> <i>CREB3L4</i>	<i>PRKAG3</i>	Atua em diversos processos biológicos, como à homeostase energética.
Resistência à insulina	1.48	0.020	<i>CRTC2</i> <i>CREB3L4</i> <i>SLC27A3</i>	<i>PRKAG3</i>	Ajuda na regulação do metabolismo da gordura.
Via de sinalização do AMPK	1.48	0.130	<i>CRTC2</i> <i>CREB3L4</i>	<i>PRKAG3</i>	Também interfere no metabolismo de lipídeos.

A via de sinalização que contém o glucagon possui importantes funções nos mais variados processos biológicos associados ao metabolismo, como à homeostase energética (Tan et al. , 2009). A partir de mecanismos dependentes de cAMP, o glucagon regula o metabolismo de gordura (Tan et al. , 2009). Assim como o glucagon, a insulina também regula o metabolismo de gordura pelo mesmo mecanismo (Mersmann and Smith, 2005). No entanto, raramente é possível

identificar se a mudança no metabolismo do tecido adiposo ocorre por causa da engorda, ou pela subsequente resistência à insulina (Locher et al. , 2015). O AMPK é ativado no músculo, no fígado e nos adipócitos pela adiponectina (Dzamko and Steinberg, 2009), e interfere no metabolismo de lipídeos por causa de vários fatores de transcrição, como a proteína de ligação ao elemento regulatório de esterol-1c, proteína de ligação ao elemento de resposta ao carboidrato, e ao receptor- α ativado pelo proliferador de peroxissoma (Chen et al. , 2013). Dessa forma, os resultados mostraram genes identificados nas duas populações, os quais participam de vias metabólicas em comum.

Nas análises de enriquecimento para eficiência alimentar não foram encontrados clusters com score significativos para os limiares estabelecidos na análise (score 1,00) e que continham genes em comum entre as populações avaliadas. Para o GMD (Tabela 10), foram encontrados clusters relacionados à ligação dissulfeto, componente integral da membrana, transmembrana, hélice transmembrana e a própria membrana.

Vias	Score	Genes POP_IZ	Genes POP_QT	Função
Ligação dissulfeto	3.24	<i>ERP44</i>	<i>WC1 WC1-10 WC1-8 WC1.3 C1RL</i>	Estas ligações são encontradas em muitos tipos de proteínas.
Componente integral da membrana	3.24	<i>MGAT4C B3GNT6 FAM174B SLC41A2 STX17</i>	<i>WC1 WC1-10 WC1-8 WC1.3</i>	A classe das proteínas de membrana está relacionada à muitas funções celulares, como: regulação de passagem de materiais dentro e fora da célula; às proteínas que influenciam sinalização celular; e em processos complexos de geração de energia.
Transmembrana e hélice transmembrana	3.24	<i>ACER3 MGAT4C B3GNT6 FAM174B SLC41A2 STX17</i>	<i>WC1 WC1-10 WC1-8 WC1.3</i>	
Membrana	3.24	<i>MGAT4C B3GNT6 ACER3 FAM174B SLC41A2 STX17</i>	<i>WC1 WC1-10 WC1-8 WC1.3 CLSTN3 PEX5</i>	

As ligações de dissulfeto são encontradas em muitos tipos de proteínas (Takeda et al. , 2016). Por sua vez, a classe das proteínas de membrana está associada a muitas funções celulares, como a regulação de passagem de materiais dentro e fora da célula, às proteínas que influenciam na sinalização celular e em processos complexos de geração de energia (Wuu e Swartz, 2008).

No presente estudo, foram identificadas para as populações do IZ e Qualitas, regiões genômicas associadas às características de eficiência alimentar. A identificação destas regiões poderá auxiliar na seleção destas características em programas de melhoramento genético. O fato de terem sido encontradas regiões de maior efeito, diferentes nas duas populações pode ser parcialmente explicado pelo número de observações e a natureza poligênica das características. Vale ressaltar que foram considerados apenas os genes que se encontravam dentro das janelas que explicavam variância genética acima de 1,0%, e uma busca em janelas de variância menor poderá revelar genes em comum nas populações. Apesar dos genes identificados para as diferentes características nas duas populações serem diferentes, alguns deles participam de mesmas vias metabólicas, indicando a importância de tais regiões para a expressão das características estudadas.

4. CONCLUSÃO

Foram identificadas regiões de maior efeito para as características indicadoras de eficiência alimentar nas duas populações estudadas, porém, não foram encontradas regiões em comum. Isso pode ter ocorrido pelo fato destes programas de melhoramento genético apresentarem objetivos de seleção diferentes. Apesar disso, as análises de enriquecimento mostraram que muitos genes presentes em uma ou em outra população, participam das mesmas vias metabólicas, revelando a importância das regiões identificadas para a expressão das características indicadoras de eficiência alimentar.

5. REFERÊNCIAS

Anderson RV, Rasby RJ, Klopfenstein THE, Clark RT (2005) An evaluation of production and economic efficiency of two beef systems from calving to slaughter. **Journal of animal Science** 83:694–704.

Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM (1980) Sequence of the human insulin gene. **Nature** 284:26–32.

Blundell TL, Humbel RE (1980) Hormone families: pancreatic hormones and homologous growth factors. **Nature** 287:781–787.

Cao P, Maximov A, Sudhof TC (2011) Activity-dependent igf-1 exocytosis is controlled by the $ca^{(2+)}$ - sensor synaptotagmin-10. **Cell** 145:300-311.

Cao Y, Zhao Z, Gruszczynska-Biegala J, Zolkiewska A (2003) Role of metalloprotease disintegrin ADAM 12 in determination of quiescent reserve cells during myogenic differentiation in vitro. **Molecular and Cellular Biology**, 23:6725-6738.

Chen H, Zhang L et al. (2013) Adiponectin activates the ampk signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes. **Journal of steroid biochemistry and molecular biology** 138:445–454.

Coles C, Wadeson J (2014) A disintegrin and metalloprotease-12 is type i myofiber specific in *bos taurus* and *bos indicus* cattle. **Journal of animal science** 52:1473–1483.

Croall DE, Ersfeld K (2007) The calpains: modular designs and functional diversity. **Genome biology** 8:218.

Dzamko NL, Steinberg GR, (2009) AMPK-dependent hormonal regulation of whole-body energy metabolism. **Acta physiologica** 196:115-127.

Faccin TC, Brumatti RC, Lima SC, Madureira RC, Fernandes CES, Kommers GD, Lemos RAA (2015) Perdas econômicas pela condenação em matadouro frigorífico de fígados de bovino por fibrose causada por ingestão de *Brachiaria spp.* **Pesquisa Veterinária Brasileira** 35:547-551.

Feio M, Sapeta P (2005) Xerostomia em cuidados paliativos. **Acta Med Port** 18:456-466.

Freathy RM, Mook-Kanamori DO (2010) Variants in ADCY5 and near CCNL1 are associated with fetal growth and birth weight. **Nature Genetics** 42:430-435.

Fredriksson R, Nordstrom KJ, Stephansson O, Hagglund MG, Schioth HB (2008) The solute carrier (SLC) complement of the human genome: phylogenetic classification reveals four major families. **FEBS Letters** 582:3811-3816.

Hamzić E, Buitenhuis B et al. (2015) Genome-wide association study and biological pathway analysis of the *Eimeria maxima* response in broilers. **Genetics Selection Evolution** 47:91.

Han YJ, Ma SF, Yourek G, Park YD, Garcia JGN (2011) A transcribed pseudogene of MYLK promotes cell proliferation. **The FASEB Journal** 25:2305-2312.

Hardie LC, vandehaar MJ et al. (2017) The genetic and biological basis of feed efficiency in mid-lactation Holstein dairy cows. **Journal of Dairy Science** 100:9061-9075.

Herd RM, Arthur, PF (2009) Physiological basis for residual feed intake. **Journal of Animal Science** 87:64-71.

Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA (2009) Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. **Nature Protocols** 4:44-57.

Inman MV, Levy S, Mock BA, Owens GC (1998) Gene organization and chromosome location of the neural-specific RNA binding protein Elavl4. **Gene** 208:139-145.

Kawaguchi N, Sundberg C (2003) ADAM12 induces actin cytoskeleton and extracellular matrix reorganization during early adipocyte differentiation by regulating beta1 integrin function. **Journal of Cell Science** 116:3893-3904.

Kong BW, Lassiter K, Piekarski-Welsher A, Dridi S, Reverter-Gomez A, Hudson NJ, Bottje WG (2016) Proteomics of breast muscle tissue associated with the phenotypic expression of feed efficiency within a pedigree male broiler line: I. Highlight on mitochondria. **Plos One**. 11(5):e0155679. 2016.

Kong RS, Liang GX, Chen YH, Stothard P, Guan LL (2016) Transcriptome profiling of the rumen epithelium of beef cattle differing in residual feed intake. **BMC Genomics** 17:592.

Lanna DPD, Almeida R (2004) Exigências nutricionais e melhoramento genético para eficiência alimentar: Experiências e lições para um projeto nacional. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOTECNIA. **Anais...** Campo Grande: SBZ p. 248-259.

Li J, Rajoka MSR, Shao D, Jiang C, Jin M, Huang Q, Yang H, Shi J (2017) Strategies to increase the efficacy of using gut microbiota for the modulation of obesity. **Obesity Reviews** 18:1260-1271.

Li Y, Chang M et al. (2009) Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection. **Journal of Hepatology** 51:750-757.

Lindholm-Perry AK, Kuehn LA, Smith TPL, Ferrell CL, Jenkins TG, Freetly HC, Snelling WM (2012) 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** 43:216-219.

Liu R, Sun Y, Zhao G, Wang F, Wu D, Zheng M, Chen J, Zhang L, Hu Y, Wen J (2013) Genome-Wide Association Study Identifies Loci and Candidate Genes for Body Composition and Meat Quality Traits in Beijing-You Chickens. **Plos One** 8:e61172 (doi.org/10.1371/journal.pone.0061172).

Lima-Leopoldo AP, Sugizaki MM et al. (2008) Obesity induces upregulation of genes involved in myocardial Ca^{2+} handling. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** 4:615-620.

Locher L, Häussler S et al. (2015) Effect of increasing body condition on key regulators of fat metabolism in subcutaneous adipose tissue depot and circulation of nonlactating dairy cows. **Journal of Dairy Science** 98:1057-1068.

Loureiro da Silva V, Lima-Leopoldo AP et al. (2017) Moderate exercise training does not prevent the reduction in myocardial L-type Ca^{2+} channels protein expression at obese rats. **Physiological reports** 5:e13466.

Maggioni D, Marque JA, Rotta PP, Zawadzki F, Ito RH, Prado IN (2009) Feed intake. **Semina: Ciências Agrárias** 30:963-974.

Mancina RM, Burza MA et al. (2013) The COBLL1 C allele is associated with lower serum insulin levels and lower insulin resistance in overweight and obese children. **Diabetes Metabolism Research Reviews** 29:413-416.

Melo TP, Takada L, Baldi F, Oliveira HN, Dias MM, Neves HHR, Schenkel FS, Albuquerque LG, Carneiro R (2016) Assessing the value of phenotypic information from non-genotyped animals for QTL mapping of complex traits in real and simulated populations. **BMC Genetics** 17:89.

Mersmann HJ, Smith SB (2005) Development of white adipose tissue lipid metabolism. **Biology of metabolism in growing animals** 3:275-302.

Mittelstaedt T, Seifert G, Alvarez-Baron E, Steinhauser C, Becker AJ, Schoch S (2009) Differential mRNA expression patterns of the synaptotagmin gene family in the rodent brain. **The Journal of Comparative Neurology** 512:514-528.

Mollah MBR, Ishikawa A (2010) A wild derived quantitative trait locus on mouse chromosome 2 prevents obesity. **BMC Genetics** 11:84.

Moraes SS (2001) **Principais deficiências minerais em bovinos de corte**. Campo Grande: EMBRAPA – CNPGC, 27p. (Documentos 112).

Moreira GCM, Boschiero, C et al. (2018) A genome-wide association study reveals novel genomic regions and positional candidate genes for fat deposition in broiler chickens. **BMC Genomics** 19:374.

NELORE QUALITAS 2017. Precoce. Produtivo. Eficiente. Sumário de Touros. 63p. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/1MQCFggCrv5ZRPVYKQBDNIzvN8C3My2Cx/view>
Acesso: 07 de Junho de 2018.

Oliveira PSN, Cesar SM et al. (2014) Identification of genomic regions associated with feed efficiency in Nelore cattle. **BMC Genetics**. 15:100.

Olivieri BF, Mercadante ME, Cyrillo JN, Branco RH, Bonilha SF, Albuquerque LG, Silva RM, Baldi F (2016) Genomic Regions Associated with Feed Efficiency Indicator Traits in an Experimental Nelore Cattle Population. **Plos One** 11(10): e0164390. doi:10.1371/journal.pone.0164390.

Pacheco PS, Restle J, Vaz FN, Freitas AK, Padua JT, Neumann M, Arboitte MZ (2006) Apreciação econômica da terminação em confinamento de novilhos jovens e superjovens de diferentes grupos genéticos. **Revista Brasileira de Zootecnia** 35:309-320.

Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V (2003) ThermoTRPs and beyond: Mechanisms of temperature sensation. **Nature Reviews Neuroscience** 4:529-539.

Pereira GAP, Genaro PS, Pinheiro MM, Szenjfeld VL, Martini LA (2009) Calcio dietético - estratégias para otimizar o consumo. **Revista Brasileira de Reumatologia** 49:164-180.

Ponting C, Schultz J, Bork P (1997) SPRY domains in ryanodine receptors. **Trends in Biochemical Sciences** 22:193-194.

Razook AG, Mercadante MEZ (2007) Ganhos de produtividade com o uso de touros provados. In: Santos FAP (ed). **Requisitos de qualidade na bovinocultura de corte**. Piracicaba - FEALQ, p.93-114.

Reed KM, Mendoza KM, Strasburg GM, Velleman SG (2017) Response of Turkey muscle satellite cells to thermal challenge. II. Transcriptome effects in differentiating cells. **Frontiers in Physiology** 8:948.

Revilla M, Oliveras AP, Piazuolo DC, Mesas LC, Castelló A, Fernández AI, Ballester M, Folch JM (2018) Expression analysis of candidate genes for fatty acid composition in adipose tissue and identification of regulatory regions. **Scientific Reports**. 8:2045.

Salerno AG, Patricio PR, Berti JA, Oliveira HC (2009) Cholesteryl ester transfer protein (CETP) increases postprandial triglyceridaemia and delays triacylglycerol plasma clearance in transgenic mice. **Biochemical Journal** 419:629-634.

Santana MHA, Junior Gao, Cesar ASM, Silva SI, Freua MC, Gomes RC, Leme PR, Fukumasu H, Carvalho ME, Ventura RV (2016) Copy number variations and genome-wide associations reveal putative genes and metabolic pathways involved with the feed conversion ratio in beef cattle. **Journal of Applied Genetics** 57:495-504.

Santana MH, Utsunomiya YT et al (2014) Genome-wide association analysis of feed intake and residual feed intake in Nellore cattle. **BMC Genetics** 15:1471- 2156.

Sarahan KA, Fisler JS, Warden CH (2011) Four out of eight genes in a mouse chromosome 7 congenic donor region are candidate obesity genes **Physiological Genomics** 43:1049-1055.

Sargolzaei M, Chesnais JP, Schenkel FS (2014) A new approach for efficient genotype imputation using information from relatives. **BMC Genomics** 15:478.

Sato A, Nishimura S, Ohkubo T, Kyogoku Y, Koyama S, Kobayashi Y (1992) 1H-NMR assignment and secondary structure of human insulin-like growth factor-I (IGF-I) in solution. **Journal of Biochemistry** 111:529-536.

Seabury CM, Oldeschulte DL, (2017) Genome-wide association study for feed efficiency and growth traits in U. S. beef cattle. **BMC genetics** 18:386.

Seong J, Yoon H, Kong HS (2016) Identification of microRNA and target gene associated with marbling score in Korean cattle (Wanwoo). **The Genetics Society of Korea** 38:529-538.

Shen W, Martinez K, Chuang CC, Mcintosh M (2013) The phospholipase C inhibitor U73122 attenuates trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid-mediated inflammatory signaling and insulin resistance in human adipocytes. **The Journal of Nutrition** 143:584-590.

Silva RMO, Fragomeni BO et al. (2016) Accuracies of genomic prediction of feed efficiency traits using different prediction and validation methods in an experimental Nellore cattle population. **Journal of Animal Science** 94:3613-3623.

Takeda M, Miyanoiri Y, Terauchi T, Kainosho M (2016) C--NMR studies on disulfide bond isomerization in bovine pancreatic trypsin inhibitor (BPTI). **Journal of Biomolecular NMR** 66:37-53.

Tan BE, Yin YL, Liu ZQ, Xu H, Kong X, Huang R, Tang W, Shinzato I, Smith SB, Wu G (2009) Dietary l-arginine supplementation increases muscle gain and reduces body fat mass in growing-finishing pigs. **Amino Acids** 37:169-175.

Tizioto PC, Coutinho LL et al. (2015) Global liver gene expression differences in Nelore steers with divergent residual feed intake phenotypes. **BMC Genomics**. 16:242.

Tizioto PC, Decker JE (2013) Genome scan for meat quality traits in Nelore beef cattle. **Physiological Genomics** 45:1012-1020.

Uchiyama Y, Nakashima M et al. (2016) Ultra-sensitive droplet digital PCR for detecting a low-prevalence somatic GNAQ mutation in Sturge-Weber syndrome. **Scientific Reports** 6:22985 (doi: 10.1038/srep22985).

Wang G, Speakman JR (2016) Analysis of positive selection at single nucleotide polymorphisms associated with body mass index does not support the “thrifty gene” hypothesis. **Cell Metabolism** 24:531-541.

Wang H, Misztal I, Aguilar I, Legarra A, Fernando RL, Vitezica Z, Okimoto R, Wing T, Hawken R, Muir WM (2014) 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** 5:134 (doi: 10.3389/fgene.2014.00134).

Wang PW, Eisenbart JD, Cordes SP, Barsh GS, Stoffel M, LeBeau MM (1999) Human KRML (MAFB): cDNA cloning genomic structure, and evaluation as a candidate tumor suppressor gene in myeloid leukemias. **Genomics** 59:275-281.

Weaver BP, Andrews GK (2012) Regulation of zinc-responsive Slc39a5 (Zip5) translation is mediated by conserved elements in the 3' - untranslated region. **BioMetals** 25:319-335.

Wu Y, Fan H, Wang Y, Zhang L, Gao X, Chen Y, Li J, Ren H, Gao H (2014) Genome-wide association studies using haplotypes and individual SNPs in Simmental cattle. **Plos One** 9:e109330.

Wuu J, Swartz J (2008) High yield cell-free production of integral membrane proteins without refolding or detergents. **Biochimica et Biophysica Acta** 1778:1237-1250.

Yap KL, Ames JB, Swindells MB, Ikura M (1999) Diversity of conformational states and changes within the EF-hand protein superfamily. **Proteins** 37:499-507.

Zarek CM, Lindholm-Perry AK, Kuehn LA, Freetly HC (2017) Differential expression of genes related to gain and intake in the liver of beef cattle. **BMC Research Notes** 10:1.

Zhang H, Wang SZ et al. (2012) A genome-wide scan of selective sweeps in two broiler chicken lines divergently selected for abdominal fat content. **BMC Genomics** 13:704.

Zhang Z, Liu J, Ding X, Bijma P, De Koning DJ, Zhang Q (2010) Best linear unbiased prediction of genomic breeding values using a trait-specific marker-derived relationship matrix. **PLoS One** 5:9 (e12648).

Zimin AV, Delcher AL, Florea L, Kelley DR, Schatz MC, Puiu D, Hanrahan F, Pertea G, Van Tassell CP, Sonstegard TS (2009) A whole genome assembly of the domestic cow, *Bos taurus*. **Genome Biology** 10:R42.

Zorzi K, Bonilha SFM, Queiroz AC, Branco RH, Sobrinho TL, Duarte MS (2013) Meat quality of young Nellore bulls with low and high residual feed intake. Ganhos de produtividade com o uso de touros provados. **Barking** 93:593-599.

CHAPTER 3 - EVALUATION OF BENEFITS IN COMBINING TWO NELLORE POPULATIONS FOR GENOMIC SELECTION FOR FEED EFFICIENCY

ABSTRACT- Although the beef cattle breeding in Brazil plays a prominent role in the world scenario in terms of meat production, it is worth pointing out that the national herd has not been selected for feed efficiency so far. This suggests that animals are still far from their potential in terms of productivity and efficiency. With more efficient animals, the same level of production would be obtained with less input, reducing feed costs and increasing profit. With the advancement of sequencing and genotyping technologies, high density chips of single nucleotide polymorphisms (SNP) have been developed and are now more accessible and available. This information at the molecular level can be used in the implementation of genomic selection, benefiting mainly the improvement of traits difficult to measure. Due to high measurement costs, there is in general a low amount of information available for them, as it is the case of feed efficiency traits. Therefore, the objective of this study was to investigate the possibility and benefits of combining two Nelore populations belonging to different breeding programs for genomic selection for feed efficiency traits. The dataset used in this study were from Nelore animals, coming from two breeding programs. In total, phenotypic and genotypic information of 1,967 animals (1,037 from the “Centro APTA Bovinos de Corte – Instituto de Zootecnia” (IZ) and 930 from the Nelore Qualitas) were available. The following feed efficiency traits were studied: average daily gain (ADG), dry matter intake (DMI), feed conversion ratio (FCR), feed efficiency (FE) and residual feed intake (RFI). To compare the accuracy of genomic predictions were used ten different approaches and schemes involving two Nelore populations. In general, the combination of two different Nelore populations may generate benefits for genomic selection, but, these benefits depend of the selection scheme, of the trait and heritability of trait.

Keywords: best linear unbiased predictor, cross validation, breeding programs, feed efficiency, molecular markers

1. INTRODUCTION

The beef cattle industry in Brazil plays a prominent role in the world. Currently, this country is the largest exporter of beef (FarmNews, 2017) and the second largest producer with 218.2 million animals (IBGE, 2017), expressing this importance in the world scenario. Around 80% of this herd is composed of zebu cattle breeds (*Bos indicus*), with the Nellore breed being the most important, representing 90% of this share, considering pure and crossed animals (ABIEC, 2016). Despite the prominence in the world scenario in terms of meat production, the Brazilian Nellore has not been selected for feed efficiency yet.

According to Crowley et al. (2011) the selection for feed efficiency traits may conduct to improvement in the performance of other important traits, suggesting that Nellore breed is still far from its potential as far as productivity is concerned. Feeding costs are equivalent to about 55 to 75% of the total cost of livestock production (Herd et al. , 2003; Ramsey et al. , 2005), and are even greater if the animals are finished in feedlot (Liu et at., 2000; Anderson et al. , 2005). DiLorenzo and Lamb (2012) related that there was a decrease in the environmental impact in beef industry due to selection for feed efficiency, reducing methane emissions by as much as 28%.

In the last decade, with the advancement of sequencing and genotyping technologies, high density chips of single nucleotide polymorphisms (SNP) have been developed and are now more accessible and available. This information at the molecular level can be used in the implementation of genomic selection, mainly benefiting selection of difficult to measure traits, such as feed efficiency.

Meuwissen et al. (2001) proposed the Genomic Selection through a simulation study, and is based on the use of a large set of SNP markers spread throughout the genome, so that QTLs (*quantitative trait loci*) associated with important economic traits are in high linkage disequilibrium with some of these markers. Thus, according to Hayes et al. (2007), a good predictor of genetic merit of the animals selection candidates would be the sum of all SNP effects (genomic value).

To improve the accuracy of genomic selection, large reference populations are usually recommended for estimating marker effects and predictions genomic breeding values (Goddard et al. , 2009; VanRaden et al. , 2009). Thus, when large reference populations are not available for a particular breed, it has been proposed

that the combined data from different breeds or populations could be used to generate genomic breeding values in order to increase the effective size of the reference population (Zhou et al. , 2013; Moghaddar et al. , 2014).

2. OBJECTIVES

2.1. GENERAL OBJECTIVES

The objective of this study was to investigate the possibility and benefits of combining two Nelore populations belonging to different animal breeding programs for genomic selection using feed efficiency data.

2.2. SPECIFIC OBJECTIVES

- Verify and evaluate whether the two populations are genetically distinct through principal component analysis based on genomic information.
- To estimate variance and covariance components and genetic parameters for each feed efficiency trait using two Nelore populations.
- To compare the accuracy of genomic predictions obtained through different approaches and schemes involving the two Nelore populations.

3. MATERIAL AND METHODS

This study was approved by the ethical committee on the use of animals (CEUA) of the School of Agricultural and Veterinary Sciences (FCAV/UNESP), Jaboticabal – SP, Brazil (Protocol number 18.340/16).

3.1. PHENOTYPIC AND GENOTYPIC DATA

The dataset used in this study are from Nelore animals, which belong to two independent breeding programs: one from the Centro APTA Bovinos de Corte – Instituto de Zootecnia (IZ), Sertãozinho-SP, and the other from Nelore Qualitas Breeding Program, referenced in this study as POP_IZ and POP_QT, respectively. Phenotypic and genotypic information was available for 1967 (1,037 from the “Centro APTA Bovinos de Corte – Instituto de Zootecnia” (IZ) and 930 from the Nelore Qualitas) animals from both programs, which were evaluated for feed efficiency traits during tests carried out between 2005 and 2017.

The POP_IZ is divided in three selection lines: Control line (Nec), Selection line (NeS) and Traditional line (NeT). The NeC are selected considering selection differential close to zero for weight (measured at 378 days of age for males and 550 days of age for females). On the other hand, the NeS and NeT are selected considering the maximum selection differential for weight at 378 days of age. The difference among the IZ lines is that animals from other farms can be introduced in NeT, whereas the NeS and NeC are closed herds (Zorzi et al. , 2013).

In the present study there were 113 animals (88 males and 25 females) for NeC, 245 animals (178 males and 67 females) for NeS and 679 animals (461 males and 218 females) for NeT. All animals were evaluated in a performance/feed efficiency test, ending it with an average of 365.7 ± 27.94 days of age for males and 384.1 ± 45.8 days for females. For the POP_QT there were evaluated 930 animals, all males, ending the feed efficiency with an average of 652.0 ± 39.05 days of age.

The following feed efficiency traits were studied: feed conversion rate (FCR), residual feed intake (RFI), dry matter intake (DMI), feed efficiency (FE) and average daily gain (ADG) (Table 1).

Table 1. Descriptive statistic of feed efficiency traits: average daily gain (ADG), dry matter intake (DMI), feed conversion ratio (FCR), feed efficiency (FE) and residual feed intake (RFI) for both populations: IZ (POP_IZ) and Qualitas (POP_QT).

	ADG (kg)	DMI (kg)	FCR	FE	RFI (kg)
POP_IZ					
N	1037	1037	1037	1037	1037
Mean	1.04	7.28	7.31	0.14	-0.004
SD	0.26	1.55	1.94	0.032	0.60
Minimum	0.18	2.15	3.65	0.04	-2.37
Maximum	1.72	12.64	26.86	0.27	4.84
POP_QT					
N	930	930	930	930	930
Mean	1.52	11.03	8.05	0.14	0.003
SD	0.44	1.47	3.64	0.037	0.79
Minimum	0.23	7.19	4.07	0.02	-2.78
Maximum	2.78	16.97	43.55	0.25	4.08

N = total number of phenotyped and genotyped animals; SD: standard deviation.

The feed conversion ratio was calculated by the ratio between DMI and ADG, and the feed efficiency, the opposite (ADG by DMI). For both programs, RFI was calculated for each year of test as the residual of the DMI regression equation as a

function of ADG and MW (Metabolic Weight), in which $MW = BW^{0.75}$ and $BW = \text{Initial weight} + \text{ADG} * (\text{days of the test} / 2)$, as:

$$DMI = \beta_0 + \beta_M * MW + \beta_A * ADG + \text{error (i.e. RFI)},$$

where β_0 is the regression intercept; β_M and β_A are linear regression coefficients of DMI on MW and ADG, respectively. The RFI was the residual of the above equation.

For IZ and Qualitas populations, the ADG was obtained at the end of the test period and DMI was calculated by the difference of the dry matter of the food supplied and the dry matter left in individual paddocks, or as the dry matter of the food consumed in GrowSafe® and Intergado® feeding systems.

Genotypes of 1037 animals from POP_IZ were available, of which 846 were genotyped using a panel of 777,962 SNP markers (Illumina BovineHD chip) and the remaining with the GeneSeek® Genomic Profiler Indicus HD-GGP75Ki (NEOGEN) containing 74,677 markers. For POP_QT, 654 and 276 animals were genotyped using BovineHD and GGP75Ki chips, respectively. Genotypes from HD-GGP75Ki and GGP75Ki chips were imputed to the HD chip using the FImpute software considering pedigree information (Sargolzaei et al. , 2014).

The quality control of genotypes was performed in an iterative process separately for the IZ and Qualitas. Only the SNPs located in autosomal chromosomes and with genecall score greater than 0.70 were considered. The SNP markers with call rate ≤ 0.98 , minor allele frequency (MAF) ≤ 0.02 and Hardy-Weinberg equilibrium $< 10^{-5}$, were deleted. Also, samples with call rate < 0.90 were excluded. After quality control, 408.171 SNPs remained for IZ and 430.327 SNPs for Qualitas. When we combined the both population, we kept the SNP markers in common between the populations, remained 401.286 SNPs for analysis.

3.2 GENETIC PARAMETER ESTIMATES

The first step was to estimate the principal components based on the **G** matrix to verify the genetic structure of the two Nellore populations. For this, the adegenet R package (Jombart et al. , 2010; Jombart and Ahmed, 2011) was used. Principal components were calculated for POP_IZ and for both populations jointly.

Before genomic analyses, the following animal model was used to estimate variance components and to obtain phenotypes adjusted for fixed effects for each population individually:

$$\mathbf{y} = \mathbf{Xb} + \mathbf{Zg} + \mathbf{e},$$

where \mathbf{y} is the vector of phenotypes, \mathbf{b} is the vector of fixed effects, \mathbf{X} is an incidence matrix for the fixed effects, \mathbf{Z} is an incidence matrix of animal effects, \mathbf{g} is a vector of animal effects, and \mathbf{e} is a vector of residuals. It was assumed $\mathbf{g} \sim N(0, \mathbf{G}\sigma_g^2)$, where σ_g^2 is the genetic variance and \mathbf{G} is the genomic relationship matrix. The method to build the \mathbf{G} matrix will be described in the next section. Random residuals were assumed $\mathbf{e} \sim N(0, \mathbf{I}\sigma_e^2)$, where \mathbf{I} is an identity matrix and σ_e^2 is the residual variance.

For POP_QT the fixed effects included in the model for all traits were: Contemporary Groups (CG), defined as year of the test and pen, and, as covariable, the linear effect of the animal age. For POP_IZ the fixed effects of CG (sex, year of birth and test facility [3 facilities with at least 32 individual pens or one collective pen]) and month of birth and, as covariable, age of animal (linear effect), age of dam (linear and quadratic effects) and the first two principal components (calculated based on the \mathbf{G} matrix) for all traits, were considered. For ADG and DMI, the quadratic effect of age of animal, as covariable, was added to the model.

The variance components were estimated considering single-trait analyses and using the AIREMLf90 program (Misztal et al. , 2009). The PREDICTf90 program (Misztal et al. , 2009) was used to obtain the phenotype adjusted for fixed effects.

In order to estimate genetic correlations between the traits measured in both populations, each phenotype was treated as a different trait on POP_IZ and POP_QT, respectively, and bi-trait analyses were performed, using the models described above and the AIREMLf90 program (Misztal et al. , 2009).

3.3. GENOMIC ANALYSIS

For the genomic prediction model, POP_IZ and POP_QT data were used individually and were also merged into a single dataset. A Genomic Best Linear Unbiased Predictor (GBLUP) method was carried out using a genomic relationship

matrix (\mathbf{G}) based on SNP markers (VanRaden, 2008). Solutions from GBLUP were obtained with the following model:

$$\mathbf{y} = \mathbf{1}\mu + \mathbf{Z}\mathbf{g} + \mathbf{e},$$

where \mathbf{y} is the vector of phenotypes adjusted for fixed effects, μ is the overall mean, $\mathbf{1}$ is a column vector of ones, \mathbf{Z} is an incidence matrix of markers effects, \mathbf{g} is a vector of animal effects, and \mathbf{e} is a vector of residual effects. It were assumed $\mathbf{g} \sim N(0, \mathbf{G}\sigma_g^2)$, where σ_g^2 is the genomic variance and \mathbf{G} is the genomic relationship matrix. Random residuals were assumed $\mathbf{e} \sim N(0, \mathbf{I}\sigma_e^2)$, where \mathbf{I} is an identity matrix and σ_e^2 is the residual variance.

According to VanRaden (2008), the \mathbf{G} matrix can be obtained from at least three ways. For this study, we used the following approach:

$$\mathbf{G} = \frac{(\mathbf{M} - \mathbf{P})(\mathbf{M} - \mathbf{P})'}{2 \sum_{j=1}^m p_j (1 - p_j)},$$

Where \mathbf{M} is a matrix of marker alleles with n lines (n = number of genotyped animals) and m columns (m = number of markers), and \mathbf{P} is a matrix containing: $2(p_j - 0.5)$, with p_j being the frequency of the second allele. Elements of \mathbf{M} are set to 0 and 2 for each homozygous, and to 1 for the heterozygous genotype.

The accuracies of genomic predictions were estimated from the correlation between the genomic estimated breeding value (GEBV) and the adjusted phenotype of the validation animals, divided by square root of the heritability. Prediction bias was assessed from the regression coefficient of phenotypes on GEBV. Ten replicates for the cross-validation schemes were considered. A summary of the training/validation schemes carried out is shown in Table 2.

Table 2. Description of proposed training/validation schemes for two Nellore populations belonging to different animal breeding programs.

Training Set	Validation Set (within and between POP)
5-FOLD CROSS-VALIDATION POP_IZ	POP_IZ
5-FOLD CROSS-VALIDATION POP_QT	POP_QT
POP_IZ	POP_QT
POP_QT	POP_IZ
5-FOLD CROSS-VALIDATION POP_IZ + POP_QT	POP_IZ + POP_QT
75% OLDER ANIMALS POP_IZ	25% YOUNG ANIMALS POP_IZ
75% OLDER ANIMALS POP_QT	25% YOUNG ANIMALS POP_QT
75% OLDER ANIMALS POP_IZ + POP_QT	25% YOUNG ANIMALS POP_IZ + POP_QT
Schemes using bi-trait analyses	
75% OLDER ANIMALS POP_IZ	25% YOUNG ANIMALS POP_IZ
75% OLDER ANIMALS POP_QT	25% YOUNG ANIMALS POP_QT

4. RESULTS AND DISCUSSION

The coordinates of the first two principal components show that the POP_IZ and POP_QT are genetically distinct (Figure 1). The PC1 also separates the POP_IZ in three subpopulations, corresponding to the control line and two selection lines, as already described by Silva et al (2016). As expected the two selected lines (NeS and NeT) showed some genetic similarity, since a few sires from NeS were used in NeT. Our results show a fourth group of animals, almost completely separated from the other three, corresponding to POP_QT. In addition, the second principal component separated the POP_IZ and POP_QT into two clusters. This result might be explained by the differences of the selection objectives, genetic basis, and the age of the animals among breeding programs. Overall, these findings show the importance of the correction for substructure in genetic analysis for POP_IZ and also, when combining both populations (POP_IZ and POP_QLT).

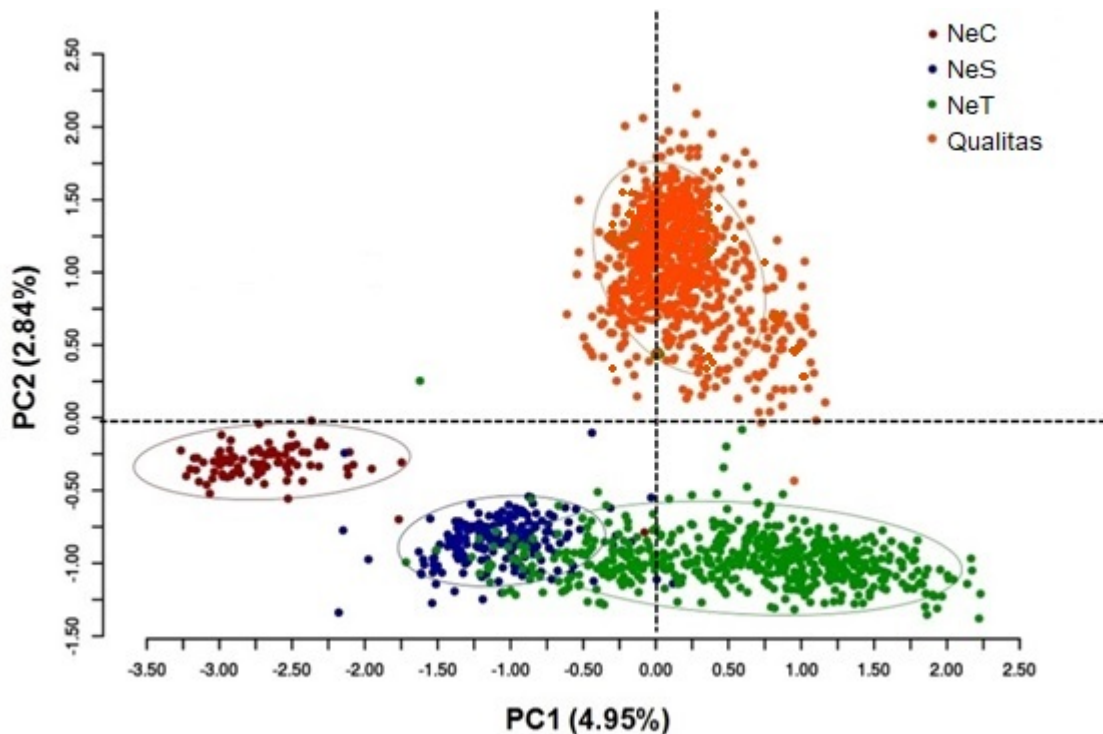


Figure 1. Distribution of animals based on the two first principal components using a genomic relationship matrix. NeC = POP_IZ Control line; NeS = POP_IZ Selection line; NeT = POP_IZ Traditional line; Qualitas = POP_QT.

The percentage of animals in each class of genomic relationship coefficients between animals within and between programs were described in Table 3. Both populations show a high percentage of animals with genomic relationship less than 0.10. As expected, it is possible to observe a slightly higher percentage of animals with relationship above 0.10 in IZ than in Qualitas. It is important to notice that almost 100% of the animals from Qualitas present a genomic relationship less than 0.10 with IZ animals (Table2). This result confirms those from principal components analyses.

Table 3. Percentage of animals by genomic relationship coefficients among animals within and between programs.

Class of genomic relationship coefficients given by the G matrix *				
	< 0.10	0.10 a 0.25	0.25 a 0.50	> 0.50
IZ (N=537.166)	94.71%	4.38%	0.88%	0.03%
QT (N=431.985)	96.33%	3.20%	0.46%	0.01%
IZ x QT (N=964.410)	99.98%	0.0195%	0.0005%	0.00%

* = G matrix constructed according to (VanRaden, 2008); N = number of elements outside the diagonal (triangular matrix); % = percentage of relationship in each class.

The variance components and the heritability estimates for every feed efficiency trait are described in Table 4. For both populations, heritability estimates varied from low to moderate.

Table 4. Variance components and heritability for feed efficiency traits in Nellore populations POP_IZ, POP_QT and POP_IZ + POP_QT.

	ADG	DMI	FCR	FE	RFI
POP_IZ					
σ^2_a	0.0048	0.2041	0.1362	0.0000273	0.0619
σ^2_e	0.0194	0.5358	1.9499	0.000408	0.3307
h^2	0.20	0.27	0.06	0.06	0.16
POP_QT					
σ^2_a	0.0261	0.4130	1.2622	0.000176	0.1468
σ^2_e	0.0625	0.8515	7.4320	0.000421	0.4853
h^2	0.29	0.33	0.14	0.29	0.23
POP_IZ + POP_QT*					
σ^2_a	0.0108	0.2829	0.7173	0.1747	0.0938
σ^2_e	0.0370	0.7262	4.5932	0.8272	0.3962
h^2	0.23	0.28	0.14	0.17	0.19

σ^2_a = additive genetic variance; σ^2_e = residual variance; h^2 = heritability (standard deviation); **ADG** = average daily gain; **DMI** = dry matter intake; **FCR** = feed conversion ratio; **FE** = feed efficiency; **RFI** = residual feed intake; *For this analyses, we standardized the phenotypes adjusted for fixed effects to present mean zero and unit variance, in order to remove the scale effect.

In general, the heritability estimates obtained for the POP_QL were relatively higher than those estimated for the POP_IZ. One of the reasons could be that

Qualitas animals are measured at an older age than those from IZ. For both populations, however, low to moderate heritability estimates were observed. Combining the two Nellore populations (POP_IZ and POP_QL) the heritability estimates were somewhat intermediate between those from the two populations, also resulting in low to moderate heritability estimates for feed efficiency traits.

The primordial assumption for using SNPs to predict the genetic merit of the animals is that there is linkage disequilibrium (LD) between SNP and QTL (Quantitative trait loci). One of the measures most used to evaluate the LD between biallelic markers is r^2 parameter, which represents the correlation between two loci (Hill et al. , 1968; Bohmanova et al. , 2010). In the present study, the average LD was 0.42, 0.46 and 0.43 for the POP_QT, POP_IZ and POP_IZ + POP QT, respectively. These LD estimates are sufficiently high to perform genomic predictions (Espigolan et al. , 2013; Fernandes Júnior et al. , 2016).

Considering bi-trait models, genetic correlation estimates, between traits measured in each population, ranged from 0.41 for feed conversion ratio to 0.99 for residual feed intake (Table 5). These positive and moderate to high genetic correlations (mainly for ADG and FE) indicate that these traits are determined, in large part, by the same genes in both populations. Genetic correlation estimate for RFI measured in both populations can be considered as the same trait.

Table 5. (Co)Variance components and genetic parameters for feed efficiency traits in Nellore populations using a bi-trait model.

	ADG	DMI	FCR	FE	RFI
POP_IZ					
σ^2_a	0.0050	0.2110	0.14207	0.000027	0.0640
σ^2_e	0.0193	0.5364	1.9491	0.000405	0.3308
h^2	0.21	0.28	0.07	0.06	0.16
POP_QT					
σ^2_a	0.0270	0.4276	1.3052	0.00018	0.1465
σ^2_e	0.0616	0.8374	7.3857	0.00042	0.4839
h^2	0.30	0.34	0.15	0.30	0.23
Cov	0.0088	0.16	0.18	0.000050	0.0967
R	0.76	0.55	0.41	0.72	0.99

σ^2_a = additive genetic variance; σ^2_e = residual variance; h^2 = heritability; **ADG** = average daily gain; **DMI** = dry matter intake; **FCR** = feed conversion ratio; **FE** = feed efficiency; **RFI** = residual feed intake; **Cov** = genetic covariance; **r** = genetic correlation.

As pointed out by Porto-Neto et al. (2015), to improve prediction accuracy through the analysis of combined data, there must be a positive genetic correlation

for the phenotype of interest between the two populations. So, considering our results, we could expect that combining both populations would be beneficial for genomic selection accuracies of feed efficiency traits.

The accuracies of genomic predictions were investigated considering different scenarios involving the two Nellore populations. Initially, we analyzed the prediction accuracies for feed efficiency traits for each population (Tables 6 and 7). The accuracies ranged from 0.192 to 0.545 in the POP_IZ and from 0.293 to 0.415 in POP_QL, showing that genomic selection for feed efficiency traits is feasible for both Nellore breeding programs. It is also possible to observe that, within each population, the genomic predictions were heritability-dependent. In general, higher prediction accuracies were observed for the most heritable traits.

Table 6. Genomic predictions for feed efficiency traits considering only animals from the POP_IZ (Training set: 5 random folds POP IZ; Validation set: POP IZ).

Trait	h ²	cor.tst	Reg coeff	mse.tst	SD	Pred acc
Average Daily Gain	0.20	0.241	0.812	0.017	0.051	0.539
Dry Matter Intake	0.27	0.283	0.947	0.666	0.050	0.545
Feed Conversion Ratio	0.06	0.058	0.373	2.036	0.052	0.239
Feed Efficiency	0.06	0.047	0.266	0.0002	0.056	0.192
Residual Feed Intake	0.16	0.181	0.809	0.372	0.060	0.453

h²: heritability; **cor.tst**: correlation between Y* and GEBV for animals belonging to validation folds; **Reg coeff**: regression coefficient; **mse.tst**: mean square error of the validation animals; **SD**: standard deviation to cor.tst; **Pred acc**: Model prediction accuracy (obtained by the equation: $\frac{cor.tst}{\sqrt{h^2}}$).

Table 7. Genomic predictions for feed efficiency traits considering only animals from the POP_Q (Training set: 5 random folds POP QT; Validation set: POP QT).

Trait	h ²	cor.tst	Reg coeff	mse.tst	SD	Pred acc
Average Daily Gain	0.29	0.223	0.952	0.082	0.064	0.415
Dry Matter Intake	0.33	0.220	0.927	1.066	0.054	0.384
Feed Conversion Ratio	0.14	0.110	0.600	6.520	0.086	0.293
Feed Efficiency	0.29	0.219	0.928	0.0005	0.062	0.406
Residual Feed Intake	0.26	0.162	0.791	0.603	0.063	0.337

h²: heritability; **cor.tst**: correlation between Y* and GEBV for animals belonging to validation folds; **Reg coeff**: regression coefficient; **mse.tst**: mean square error of the validation animals; **SD**: standard deviation to cor.tst; **Pred acc**: Model prediction accuracy (obtained by the equation: $\frac{cor.tst}{\sqrt{h^2}}$).

Higher prediction accuracies were found in the POP_IZ than in POP_QT. The genomic relationships among the individuals may explain this difference, since, according to Pryce et al. (2012), the prediction accuracy of genomic breeding values among populations depends on the degree of relationship between individuals. Thus, the higher accuracy of prediction of POP_IZ may be due to the greater relationship of

this population compared to the POP_QT. Another important factor that may be related to the lower accuracy of a given population is the difference in allelic frequencies and the existence of population-specific allelic effects (Spelman et al. , 2002; De Roos et al. , 2008).

We also evaluated the possibility of using the prediction equation derived from the POP_IZ for genomic predictions in POP_QL and vice versa (Tables 8 and 9). Comparing the results with those presented on the Tables 6 and 7, we may conclude that this strategy is not suitable, since it reduced the overall predictive ability for both populations. A possible low persistence of linkage phase may be one of the reasons for the low prediction accuracies in these scenarios, although populations showed high linkage disequilibrium (LD). The linkage phase between SNPs and QTL across populations is an important fact to be considered, thus determining the success of genomic prediction in different populations (Hayes et al. , 2009). The linkage phase has not been calculated in the present study.

Table 8. Genomic predictions for feed efficiency traits in Nellore cattle (Training set: 5 random folds POP IZ; Validation set: POP QT).

Trait	h^2	cor.tst	Reg coeff	mse.tst	Pred acc
Average Daily Gain	0.29	0.083	1.177	0.994	0.159
Dry Matter Intake	0.33	0.034	0.289	1.009	0.058
Feed Conversion Ratio	0.14	0.012	0.440	8.502	0.026
Feed Efficiency	0.29	0.038	1.095	1.002	0.070
Residual Feed Intake	0.23	0.086	1.028	1.003	0.179

h^2 : heritability; **cor.tst**: correlation between Y^* and GEBV for animals belonging to validation folds; **Reg coeff**: regression coefficient; **mse.tst**: mean square error of the validation animals; **Pred acc**: Model prediction accuracy (obtained by the equation: $\frac{cor.tst}{\sqrt{h^2}}$).

Table 9. Genomic predictions for feed efficiency traits in Nellore cattle (Training set: 5 random folds POP QT; Validation set: POP IZ).

Trait	h^2	cor.tst	Reg coeff	mse.tst	Pred acc
Average Daily Gain	0.20	0.156	1.052	0.977	0.348
Dry Matter Intake	0.27	0.068	0.464	1.001	0.130
Feed Conversion Ratio	0.06	0.017	0.088	2.081	0.069
Feed Efficiency	0.06	0.059	0.426	1.006	0.241
Residual Feed Intake	0.16	0.120	1.118	0.985	0.301

h^2 : heritability; **cor.tst**: correlation between Y^* and GEBV for animals belonging to validation folds; **Reg coeff**: regression coefficient; **mse.tst**: mean square error of the validation animals; **Pred acc**: Model prediction accuracy (obtained by the equation: $\frac{cor.tst}{\sqrt{h^2}}$).

In most studies, the size of reference population is limited, resulting in a low accuracy of genomic prediction. One way to increase the reference populations and

try to increase the prediction accuracy is to add individuals from another population. In this sense, we have combined the two populations (Table 10) and, considering a 5-fold cross-validation scheme, there was observed an increase of 28% in the accuracy for feed efficiency in POP_IZ compared to the genomic predictions considering only animals from the POP_IZ. It was also observed an increase of 12%, 23% and 24% in prediction accuracy for average daily gain, dry matter intake and residual feed intake, respectively, comparing to the genomic predictions considering only animals from the POP_QT. For only one trait (FE) of POP_IZ there was an increase of accuracy, and this could be because of the lower predictive accuracy of the POP_QT animals. The opposite may have happened to the animals from POP_QT.

Table 10. Genomic predictions for feed efficiency traits in Nelore cattle (Training set: 5 random folds POP IZ + QT; Validation set: POP IZ + QT).

Trait	h^2	cor.tst	Reg coeff	mse.tst	SD	Pred acc
Average Daily Gain	0.23	0.224	0.873	0.951	0.044	0.467
Dry Matter Intake	0.28	0.254	0.962	0.936	0.034	0.480
Feed Conversion Ratio	0.14	0.078	0.546	1.002	0.044	0.209
Feed Efficiency	0.17	0.101	0.596	0.995	0.044	0.246
Residual Feed Intake	0.19	0.181	0.878	0.949	0.046	0.416

h^2 : heritability; **cor.tst**: correlation between Y^* and GEBV for animals belonging to validation folds; **Reg coeff**: regression coefficient; **mse.tst**: mean square error of the validation animals; **SD**: standard deviation to cor.tst; **Pred acc**: Model prediction accuracy (obtained by the equation: $\frac{cor.tst}{\sqrt{h^2}}$).

In the Tables 11 and 12 are presented the results for genomic predictions for each breeding program in which the oldest animals were used as training population and the youngest animals were considered as validation population. For the POP_IZ, improvement prediction accuracy in 20% for feed conversion ratio was observed when compared with scheme of cross-validation for the POP_IZ individually. For the POP_QT, comparing with the scheme of cross-validation for the same population, the prediction accuracies increased 55%, 92%, 80% and 7% for average daily gain, feed conversion ratio, feed efficiency and residual feed intake, respectively. These results indicate that this scheme of validation (Training set: 75% older animals; Validation set: 25% young animals) was more advantageous for the Nelore Qualitas program.

Table 11. Genomic predictions for feed efficiency traits in Nellore cattle (Training set: 75% older animals POP IZ; Validation set: 25% young animals POP IZ).

Trait	h^2	cor.tst	Reg coeff	mse.tst	Pred acc
Average Daily Gain	0.20	0.171	0.721	0.024	0.383
Dry Matter Intake	0.27	0.249	0.818	0.701	0.480
Feed Conversion Ratio	0.06	0.070	0.753	4.078	0.286
Feed Efficiency	0.06	-0.012	-0.065	0.0001	-0.052
Residual Feed Intake	0.16	0.098	0.444	0.434	0.246

h^2 : heritability; **cor.tst**: correlation between Y^* and GEBV for animals belonging to validation folds; **Reg coeff**: regression coefficient; **mse.tst**: mean square error of the validation animals; **Pred acc**: Model prediction accuracy (obtained by the equation: $cor.tst / \sqrt{h^2}$).

Table 12. Genomic predictions for feed efficiency traits in Nellore cattle (Training set: 75% older animals POP QT; Validation set: 25% young animals POP QT).

Trait	h^2	cor.tst	Reg coeff	mse.tst	Pred acc
Average Daily Gain	0.29	0.348	1.797	0.076	0.645
Dry Matter Intake	0.33	0.158	0.709	1.652	0.276
Feed Conversion Ratio	0.14	0.210	0.607	1.190	0.562
Feed Efficiency	0.29	0.291	1.270	0.0004	0.540
Residual Feed Intake	0.23	0.172	0.544	0.594	0.359

h^2 : heritability; **cor.tst**: correlation between Y^* and GEBV for animals belonging to validation folds; **Reg coeff**: regression coefficient; **mse.tst**: mean square error of the validation animals; **Pred acc**: Model prediction accuracy (obtained by the equation: $cor.tst / \sqrt{h^2}$).

Still using the two populations combined as the training set, but considering the youngest animals of both breeding programs as validation set (Table 13), there was a large increase in the prediction accuracy for feed efficiency trait (from 0.192 to 0.302, an increase of 57%) in the POP_IZ (Table 6). Also, there was an increase of 26% and 10% in prediction accuracy of average daily gain and dry matter intake, respectively, for the animals of POP_QT. Comparing these results with those presented in the Table 10 (Training set: 5 random folds POP IZ + QT; Validation set: POP IZ + QT), we also observed that the prediction accuracy for ADG, FCR and FE increased, showing a greater prediction for the youngest animals, as expected.

Table 13. Genomic predictions for feed efficiency traits in Nellore cattle (Training set: 75% older animals POP IZ + QT; Validation set: 25% young animals POP IZ + QT).

Trait	h^2	cor.tst	Reg coeff	mse.tst	Pred acc
Average Daily Gain	0.23	0.251	1.201	0.767	0.524
Dry Matter Intake	0.28	0.224	0.884	1.937	0.424
Feed Conversion Ratio	0.14	0.088	0.629	0.864	0.235
Feed Efficiency	0.17	0.124	0.672	0.783	0.302
Residual Feed Intake	0.19	0.098	0.465	1.678	0.226

h^2 : heritability; **cor.tst**: correlation between Y^* and GEBV for animals belonging to validation folds; **Reg coeff**: regression coefficient; **mse.tst**: mean square error of the validation animals; **Pred acc**: Model prediction accuracy (obtained by the equation: $cor.tst / \sqrt{h^2}$).

The results of the bi-trait training/validation schemes showed that the prediction accuracy for ADG, FCR, FE and RFI of POP_IZ (Table 14) increased 19%, 51%, 1175% and 76%, respectively, compared to Table 11. For POP_QT (Table 15), there was no increase when compared to Table 12 (Training set: 75% older animals POP QT; Validation set: 25% young animals POP QT). These results indicate a large advantage of using the bi-trait scheme in genomic predictions for feed efficiency traits for POP_IZ. The advantage of the bi-trait scheme is probably due to the positive and moderate to high genetic correlations between traits measured in each population (Table 5).

Table 14. Genomic predictions for feed efficiency traits in Nellore cattle using bi-trait analyses (Training set: 75% older animals; Validation set: 25% young animals POP_IZ).

Trait	h^2	cor.tst	Reg coeff	mse.tst	Pred acc
Average Daily Gain	0.21	0.209	1.242	0.032	0.456
Dry Matter Intake	0.28	0.240	0.856	0.741	0.454
Feed Conversion Ratio	0.07	0.114	2.302	2.104	0.432
Feed Efficiency	0.06	0.150	1.473	0.761	0.611
Residual Feed Intake	0.16	0.173	1.004	0.433	0.434

h^2 : heritability; **cor.tst**: correlation between Y^* and GEBV for animals belonging to validation folds; **Reg coeff**: regression coefficient; **mse.tst**: mean square error of the validation animals; **Pred acc**: Model prediction accuracy (obtained by the equation: $\frac{cor.tst}{\sqrt{h^2}}$).

Table 15. Genomic predictions for feed efficiency traits in Nellore cattle using bi-trait analyses (Training set: 75% older animals; Validation set: 25% young animals POP_QT).

Trait	h^2	cor.tst	Reg coeff	mse.tst	Pred acc
Average Daily Gain	0.30	0.303	2.042	0.079	0.553
Dry Matter Intake	0.34	0.156	0.962	1.163	0.268
Feed Conversion Ratio	0.15	0.169	0.887	1.521	0.436
Feed Efficiency	0.30	0.272	1.693	1.851	0.496
Residual Feed Intake	0.23	0.128	0.849	0.621	0.267

h^2 : heritability; **cor.tst**: correlation between Y^* and GEBV for animals belonging to validation folds; **Reg coeff**: regression coefficient; **mse.tst**: mean square error of the validation animals; **Pred acc**: Model prediction accuracy (obtained by the equation: $\frac{cor.tst}{\sqrt{h^2}}$).

5. CONCLUSIONS

The results indicate that these populations are genetically distinct. Analyses combining data from both populations have to take into account the population substructure effects. The positive and moderate to high genetic correlations between the traits measured in different populations, indicate that these traits are controlled in large proportion by the same genes. Therefore, genomic predictions combining both populations are feasible. But, the possible benefits will depend on the validation scheme. The best approach from POP_IZ is to consider the same trait measured in different populations as two and use bi-trait analysis.

6. REFERENCES

ABIEC – Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes. Rebanho Bovino Brasileiro. 2016. Disponível em: < http://www.abiec.com.br/3_rebanho.asp>. Acesso: 23 de Fevereiro de 2018.

Anderson RV, Rasby RJ, Klopfenstein TJ, Clark RT (2005) An evaluation of production and economic efficiency of two beef systems from calving to slaughter. **Journal of Animal Science** 83:694-704.

Bohmanova J, Sargolzaei M, Schenkel F (2010) Characteristics of linkage disequilibrium in North American Holsteins. **BMC Genomics** 11:421.

Crowley JJ, Evans RD, Mc Hugh N, Pabiou T, Kenny DA, Mcgee M, Crews Jr DH, Berry DP (2011) Genetic associations between feed efficiency measured in a performance test station and performance of growing cattle in commercial beef herds. **Journal of Animal Science** 89:3382-3393.

De Roos APW, Hayes BJ, Spelman RJ, Goddard ME (2008) Linkage disequilibrium and persistence of phase in Holstein-Friesian, Jersey and Angus cattle. *Genetics* 179: 1503-1512, 2008.

Dilorenzo N, Lamb GC (2012) Environmental and Economic Benefits of Selecting Beef Cattle for Feed Efficiency. UF/IFAS Extension, AN276 Gainesville- FL.

Espigolan R, Baldi F (2013) Study of whole genome linkage disequilibrium in Nellore cattle. **BMC Genomics** 14:305.

Farmnews – Maiores rebanhos e produtores de carne bovina no mundo. 2017. Disponível em:<<http://www.farmnews.com.br/analises-mercado/produtores-de-carne-bovina/>>. Acesso: 23 de Fevereiro de 2018.

Fernandes Júnior GA, Rosa GJM (2016) Genomic prediction of breeding values for carcass traits in Nellore cattle. **Genetics Selection Evolution** 48:1-8.

Goddard ME, Hayes BJ (2009) Mapping genes for complex traits in domestic animals and their use in breeding programs. **Nature Review Genetics** 10:381-391.

Hayes BJ, Bowman PJ, Chamberlain AJ, Goddard ME (2009) Genomic selection in dairy cattle: Progress and challenges. **Journal of Dairy Science** 92:433-443.

Hayes BJ, Chamberlain AJ, Mcpartlan H, Macleod I, Sethuraman L, Goddard ME (2007) Accuracy of marker assisted selection with single markers and marker haplotypes in cattle. **Genetical Research** 89:215-220.

Herd RM, Archer JA, Arthur PF (2003) Reducing the cost of beef production through genetic improvement in residual feed intake: Opportunity and challenges to application. **Journal of Animal Science** 81:9-17.

Hill WG, Robertson A (1968) Linkage disequilibrium in finite populations. **Theoretical Applied Genetics** 38:226-23.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rebanho de bovinos tem maior expansão da série histórica. In: Sala de imprensa. 2017. Disponível em:<<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/16994-rebanho-de-bovinos-tem-maior-expansao-da-serie-historica.htm>>. Acesso: 10 de Abril de 2017.

Jombart T, Ahmed I (2011) adegenet 1.3-1: New tools for the analysis of genome-wide SNP data. **Bioinformatics** 27:3070–3071.

Jombart T, Devillard S, Balloux F (2010) Discriminant analysis of principal components: a new method for the analysis of genetically structured populations. **BMC Genetics** 11:94.

Liu MF, Goonewardene LA, Bailey DRC, Basarab JA, Kemp RA, Arthur PF, Okine EK, Makarechian M (2000) A study on the variation of feed efficiency in station tested beef bulls. **Canadian Journal of Animal Science** 80:435-441.

Meuwissen THE, Hayes BJ, Goddard ME (2001) Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. **Genetics** 157:1819-1829.

Misztal I, Legarra A, Aguilar I (2009) Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree, and genomic information. **Journal of Dairy Science** 92:4648-4655.

Moghaddar N, Swan AA, VanDerWerf JHJ (2014) Comparing genomic prediction accuracy from purebred, crossbred and combined purebred and crossbred reference populations in sheep. **Genetics Selection Evolution** 46-58.

Porto-Neto LR, Barendse W, Henshall JM, McWilliam SM, Lehnert SA, Reverter A (2015) Genomic correlation: harnessing the benefit of combining two unrelated populations for genomic selection. **Genetics Selection Evolution** 47:84.

Pryce JE, Arias J, Bowman PJ, Davis SR, MacDonald KA, Waghorn GC, Wales WJ, Williams YJ, Spelman RJ, Hayes BJ (2012) 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** 95:2108–2119.

Ramsey R, Doye D, Ward C, Mc Grann J, Falconer L, Bevers S (2005) Factors affecting beef cow-herd costs, production and profits. **Journal of Agricultural and Applied Economics** 37:91-99.

Sargolzaei M, Chesnais JP, Schenkel FS (2014) A new approach for efficient genotype imputation using information from relatives. **BMC Genomics** 15:478.

Sargolzaei M, Schenkel FS, Jansen GB, Schaeffer LR (2008) Extent of linkage disequilibrium in Holstein cattle in North America. **Journal of Dairy Science** 91:2106-2117.

Silva RMO, Fragomeni BO (2016) Accuracies of genomic prediction of feed efficiency traits using different prediction and validation methods in an experimental Nellore cattle population. **Journal of Animal Science** 94:3613-3623.

Spelman RJ, Ford CA, McElhinney P, Gregory GC, Snell RG (2002) Characterization of the DGAT1 gene in the New Zealand dairy population. **Journal of Dairy Science** 85:3514-3517.

VanRaden PM (2008) Efficient methods to compute genomic predictions. **Journal of Dairy Science** 91:4414-4423.

VanRaden PM, Van Tassell CP, Wiggans GR, Sonstegard TS, Schnabel RD, Taylor JF, Schenkel FS (2009) Invited review: reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. **Journal of Dairy Science** 92:16-24.

Zhou L, Ding X, Zhang Q, Wang Y, Lund MS, Su G (2013) Consistency of linkage disequilibrium between Chinese and Nordic Holsteins and genomic prediction for Chinese Holsteins using a joint reference population. **Genetics Selection Evolution** 45:7.

Zorzi K, Bonilha SFM, Queiroz AC, Branco RH, Sobrinho TL, Duarte MS (2013) Meat quality of young Nellore bulls with low and high residual feed intake. Ganhos de produtividade com o uso de touros provados. **Barking** 93:593-599.