

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**PREDIÇÃO GENÔMICA PONDERADA POR REGIÕES GENÔMICAS
CANDIDATAS PARA CARACTERÍSTICAS DE IMPORTÂNCIA
ECONÔMICA EM BOVINOS NELORE**

João Barbosa da Silva Neto

Zootecnista

JABOTICABAL - SÃO PAULO – BRASIL

Fevereiro de 2021

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**PREDIÇÃO GENÔMICA PONDERADA POR REGIÕES GENÔMICAS
CANDIDATAS PARA CARACTERÍSTICAS DE IMPORTÂNCIA
ECONÔMICA EM BOVINOS NELORE**

João Barbosa da Silva Neto

Orientador: Prof. Dr. Fernando Sebastián Baldi Rey

Co-Orientador (a): Dr. Marcos Lemes

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 Genética e Melhoramento Animal.

JABOTICABAL - SÃO PAULO – BRASIL

Fevereiro de 2021

S586p Silva Neto, João Barbosa da
Predição genômica ponderada por regiões genômicas candidatas para características de importância econômica em bovinos Nelore / João Barbosa da Silva Neto. -- Jaboticabal, 2021
76 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal
Orientador: Fernando Sebastián Baldi Rey
Coorientador: Marcos Lemes

1. Bos indicus. 2. Habilidade de predição. 3. Incorporação de QTLs. 4. Matriz de relacionamento genômico ponderada. 5. ssGBLUP. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: PREDIÇÃO GENÔMICA PONDERADA POR REGIÕES GENÔMICAS
CANDIDATO PARA CARACTERÍSTICAS DE IMPORTÂNCIA ECONÔMICA
EM BOVINOS NELORE

AUTOR: JOÃO BARBOSA DA SILVA NETO

ORIENTADOR: FERNANDO SEBASTIAN BALDI REY

COORIENTADOR: MARCOS VINÍCIUS ANTUNES DE LEMOS

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

Prof. Dr. FERNANDO SEBASTIAN BALDI REY (Participação Virtual)
Departamento de Zootecnia / FCAV / UNESP - Jaboticabal

Prof. Dr. DANISIO PRADO MUNARI (Participação Virtual)
Departamento de Engenharia e Ciências Exatas (DECEX) / FCAV / Unesp - Jaboticabal

Dr. RAFAEL MEDEIROS DE OLIVEIRA SILVA (Participação Virtual)
ZOETIS Brasil / São Paulo/SP

Jaboticabal, 25 de fevereiro de 2021

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

JOÃO BARBOSA DA SILVA NETO, filho de Geasi Barbosa da Silva e Valéria Cristina Borges dos Santos, nasceu em Cachoeiro Paulista, São Paulo, aos 27 de setembro de 1996. Em setembro de 2014 ingressou no curso de Zootecnia na Universidade Tecnológica Federal do Paraná, UTFPR-DV, Paraná, onde participou dos programas de bolsas de iniciação científica PIBIC 2014/2015; Fundação Araucária 2015/2016 e 2016/2017 orientado pela Prof.^a Dr.^a Fabiana Martins Costa Maia. Em dezembro de 2018 obteve título de Zootecnista. Em março de 2019 ingressou no curso de pós-graduação da FCAV (Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária) - Unesp/Jaboticabal, para se habilitar ao Título de Mestre em Genética e Melhoramento Animal, onde concluiu em fevereiro de 2021.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por sempre estar comigo, me dando saúde e capacidade para desenvolver este trabalho!!!

Aos meus pais, Geasi e Valéria, por todo amor, apoio e suporte em todas as etapas da minha vida. Nada disso seria possível sem vocês. Obrigado por serem minha base. Amo muito vocês!!

Aos meus avós João Barbosa, Rubenita, Benedito e Ana Borges, que quando presentes em vida sempre me apoiaram, encorajaram e me amaram. Meus agradecimentos a vocês não cabem em apenas palavras, serei eternamente grato por tudo que fizeram e ainda fazem por mim, mesmo que lá de “cima”. Amo vocês eternamente!

Ao meu orientador prof. Fernando Baldi, pelos ensinamentos, conselhos, amizade, apoio, paciência, e pela confiança depositada para o desenvolvimento deste trabalho. É um privilégio trabalhar num ambiente tão agradável e com o sr. ao qual tenho admiração pelo seu grande conhecimento. Me sinto com sorte e feliz por estar aqui. Obrigado!

Ao meu professor Gregório Camargo, pelos ensinamentos transmitidos em genética e melhoramento animal durante a graduação, pela amizade que criamos, pelos conselhos e ajudas. Sou eternamente grato!!

A minha irmã Gessica e amigos, pela motivação, conselhos, conversas, parceria. Meu muito obrigado!

Aos colegas do curso de pós-graduação, em especial Sabrina Amorim, Sabrina Kluska e Juan Diego que sempre estiveram disponíveis para me ajudar e ensinar. Obrigado pelas inúmeras conversas, sendo na mesa de um bar ou nos cafés no departamento entre os intervalos de aula. Meu muitíssimo obrigado!!

Aos docentes do programa da pós graduação em Genética e Melhoramento Animal, pela atenção, ensinamentos e pela preocupação com a formação acadêmica e científica de seus alunos, sempre os incentivando ao constante aprendizado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

À Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de estudos, colaborando para a minha formação acadêmica - Código de Financiamento 19/06736-5.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

EPÍGRAFE

“Todo progresso acontece fora da zona de conforto.”

Michael John Bobak

“A mente que se abre a uma nova idéia, jamais
voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

“Só é lutador quem sabe lutar consigo mesmo”.

Carlos Drummond de Andrade

SUMÁRIO

RESUMO.....	ii
ABSTRACT.....	iii
CAPÍTULO I – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1 Características de carcaça.....	12
2.2 Característica de crescimento.....	14
2.3 Inclusão das informações genômicas nas predições.....	15
2.4 Regiões genômicas associadas à características em estudo.....	17
2.4.1 Regiões genômicas associadas as características de carcaça.....	17
2.4.2 Regiões genômicas associadas à característica de crescimento.....	20
2.5 Incorporação de regiões genômicas candidatas provenientes do GWAS...21	
REFERÊNCIAS.....	24
CAPÍTULO II - PREDIÇÃO GENÔMICA PONDERADA POR REGIÕES GENÔMICAS CANDIDATAS PARA CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO E CARCAÇA EM BOVINOS NELORE.....	38
1. INTRODUÇÃO.....	40
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	42
2.1 Dados fenotípicos.....	42
2.2 Características.....	42
2.3 Dados genômicos.....	43
2.4 Estimativa de parâmetros genéticos.....	43
2.5 Associação genômica ampla de etapa única (ssGWAS).....	45
2.6 Ponderação dos SNPs.....	46
2.7 Habilidade de Predição.....	48
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	49
3.1 Regiões genômicas.....	49
3.2 Habilidade de predição.....	50
3.3 Inflação das predições.....	57
4. CONCLUSÃO.....	60
REFERÊNCIAS.....	60
ANEXOS.....	64

PREDIÇÃO GENÔMICA PONDERADA POR REGIÕES GENÔMICAS CANDIDATAS PARA CARACTERÍSTICAS DE IMPORTÂNCIA ECONÔMICA EM BOVINOS NELORE

RESUMO - Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto na acurácia e viés das predições genômicas por incluir e ponderar diferencialmente regiões genômicas candidatas para as características de produção em bovinos da raça Nelore. Foram utilizados dados de 244.254 animais nascidos entre 1977 e 2016, com aproximadamente 176.000 registros fenotípicos para as características peso ajustado aos 450 dias de idade (P450), área de olho de lombo (AOL), marmoreio (MARB) espessura da gordura subcutânea (EGS) e espessura da gordura da garupa (EGP8). 7.769 animais foram genotipados com o painel de baixa densidade (30k - CLARIFIDE® Nelore 3.0) e os genótipos foram imputados a um painel contendo 735.044 marcadores. Para todas as características um modelo animal linear foi considerado para obter as estimativas de parâmetros genéticos e executar o GWAS. Foram incluídos no modelo os efeitos genéticos aditivos diretos e residuais como efeitos aleatórios, os efeitos fixos para as características de carcaça foram grupos contemporâneos (GC) e idade do animal (covariável) e para característica de crescimento os grupos contemporâneos (GC). Para todas as características, um procedimento BLUP genômico de etapa única (ssGBLUP) foi realizado, sendo que a matriz G foi construída usando diferentes combinações de SNPs e pesos. Para avaliar a capacidade de predição do GEBV dos modelos para cada conjunto de dados, a mesma foi mensurada por meio da correlação de Pearson entre o valor genético genômico estimado (GEBV) e o fenótipo ajustado para efeitos fixos (Y_c), dividido pela raiz quadrada da herdabilidade da característica avaliada. O viés das predições genômicas foi avaliado utilizando o coeficiente de regressão do fenótipo ajustado (Y_c) sobre o GEBV. Verificou-se um maior efeito sobre o viés das predições ao incluir QTLs e ponderações no ssGLBUP do que nas habilidades de predição. Maiores ganhos na habilidade preditiva foram obtidos para P450 ao ponderar a matriz G e incluir QTLs provenientes de ssGWAS. A incorporação de QTLs candidatos previamente relatados na literatura e ponderá-los de forma diferenciada, pode apresentar um sucesso limitado para características de carcaça. Para características com pouca informação e baixa herdabilidade, as estimativas de habilidade preditiva foram baixas, visto que possivelmente o número de observações limita os benefícios da incorporação da informação genômica.

Palavras-chaves: *Bos indicus*; habilidade de predição; incorporação de QTLs; matriz de relacionamento genômico; ponderação; ssGBLUP; viés.

WEIGHTED GENOMIC PREDICTION BY CANDIDATE GENOMIC REGIONS FOR TRAITS OF ECONOMIC IMPORTANCE IN NELORE CATTLE

ABSTRACT - This study aimed to evaluate the impact on the accuracy and bias of genomic predictions by including and differentially weighting candidate genomic regions for production characteristics in Nelore cattle. We used 244,254 animals born between 1977 and 2016. The data comprise approximately 176,000 phenotypic records for adjusted weight at 450 (P450) days of age, loin eye area (AOL), marbling (MARB) subcutaneous fat thickness (EGS) and croup fat thickness (EGP8). A total of 7,769 animals were genotyped with the low density panel (30k). All genotypes were imputed to a panel containing 735,044 markers. For all traits a linear animal model was considered to obtain the genetic parameter estimates and run GWAS. Direct and residual additive genetic effects were included in the model as random effects, the fixed effects for carcass traits were contemporary groups (CG) and animal age (covariate) and for growth trait the contemporary groups (CG). For all characteristics a single-step genomic BLUP procedure (ssGBLUP) was used. The G Matrix was constructed using different combinations of SNPs and weights. To evaluate the GEBV prediction capability of the models for each data set, it was measured by Pearson's correlation between the estimated genetic value (GEBV) and the fixed effect adjusted phenotype (Y_c), divided by the square root of the heritability of the evaluated characteristic. The inflation of the genomic predictions was evaluated using the regression coefficient of the adjusted phenotype (Y_c) on GEBV. There was a greater effect on bias of predictions by including candidate QTLs and weights in ssGBLUP than in prediction abilities. More gains in predictive ability were obtained for P450 by weighting the G matrix and including candidate QTLs from ssGWAS. Incorporating QTLs previously reported in the literature and weighting them differently may have limited success for carcass traits. For traits with little information and low heritability, predictive ability estimates were low, as possibly the number of observations limits the benefits of incorporating genomic information.

Keywords: *Bos indicus*; prediction ability; incorporation of QTLs; genomic relationship matrix; weighting; ssGBLUP; bias.

CAPÍTULO I – CONSIDERAÇÕES GERAIS

1. INTRODUÇÃO

A correta identificação dos indivíduos geneticamente superiores para características de interesse econômico é de extrema importância para o sucesso de um programa de melhoramento genético (GODDARD; HAYES, 2009), em que o acúmulo de ganho genético a cada geração, mediante o aumento da frequência alélica desejável ao aplicar a seleção e acasalamento dos animais com maior mérito genético na população para as características de interesse, é foco principal. No entanto, é necessário avaliar corretamente o mérito genético dos animais superiores, pois são esses que contribuirão geneticamente para o maior desempenho da próxima geração.

Com a redução nos custos de genotipagem e crescimento do número de SNPs (do inglês, *Single Nucleotide Polymorphisms*) identificados que possibilitou uma cobertura maior do genoma, a aplicação comercial da seleção genômica (GS) em alguns programas de melhoramento animal tornou-se possível. A inclusão da informação genômica para prever o mérito genético dos indivíduos, permite identificar maior proporção da variabilidade genética aditiva a partir da utilização de painéis com alta densidade de SNPs (MEUWISSEN et al., 2001), com aumento no ganho genético pela diminuição do intervalo de gerações e ganhos na acurácia das estimativas de valor genético (HABIER, FERNANDO; DEKKERS, 2007; BOICHARD et al., 2016), sobretudo para características de baixa herdabilidade e de difícil mensuração em ambos os sexos no início da vida do indivíduo (VAN RADEN, 2008).

Diversos trabalhos na literatura utilizando marcadores moleculares e informações de pedigree na predição dos parâmetros genéticos em várias espécies de animais, tornaram visível a importância da inclusão da informação genômica nas avaliações genéticas (HAILE-MARIAM et al., 2012; ELZO et al., 2015; LOBERG et al., 2015; BOICHARD et al., 2016). No entanto, trabalhos na literatura relataram valores de acurácias dos valores genômicos preditos (GEBVs - *Genomic Estimated Breeding Values*) variando de 0,06 à 0,74 para características de importância econômica em bovinos da raça Nelore, mesmo utilizando painéis de alta densidade de marcadores

nos estudos de seleção genômica (NEVES et al., 2014; MAGALHÃES et al., 2015; SILVA et al., 2016; COSTA, 2018; WATENABE, 2018).

A variação nos valores de acurácia entre os estudos descritos na literatura pode ser explicada, visto que a precisão dos métodos utilizados não depende apenas de suas propriedades teóricas, mas também das diferentes situações em que são aplicados (ZHANG et al., 2011). Diversos fatores podem estar limitando uma maior resposta em acurácia e diminuição do viés das predições genômicas, como a) arquitetura genética da característica de interesse, que pode ser descrita com base na herdabilidade e no número de QTLs (do inglês *Quantitative Trait Loci*) associados, em que métodos que melhor se adaptam à arquitetura genética, possuem maior precisão das estimativas (LUND et al., 2009; ZHANG et al., 2011); b) densidade de marcadores utilizado e o desequilíbrio de ligação (LD), visto que quanto maior a quantidade de marcadores, maior é o r^2 (LD) entre eles, resultando em maior precisão do GEBV (MEUWISSEN et al., 2001; CALUS et al., 2010; MOSER et al., 2010); c) tamanho efetivo da população (N_e) (GODDARD, 2009); d) herdabilidade da característica (GODDARD, 2009); e) número de animais genotipados (VANRADEN et al., 2009; CALUS, 2010; DAETWYLER et al., 2010); f) número de gerações na população de referência em GS, em que a precisão dos GEBVs diminui ao decorrer das gerações, devido as mudanças de LD entre marcadores e QTLs, resultado do processo de recombinação e seleção (MEUWISSEN et al., 2001; HABIER et al., 2007); e g) método utilizado para estimar os efeitos dos marcadores (LOURENCO et al., 2014).

Avanços tecnológicos nos campos de bioinformática e biologia computacional possibilitaram a aplicação dos estudos “ÔMICOS” (genômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica, entre outras) (MALONE; OLIVER, 2011; CHEN et al., 2011; KARISA et al., 2014; WIDMANN et al., 2015; COSTA, 2018), os quais fornecem uma compreensão mais rápida e precisa das relações entre os genes e fenótipos, bem como as interações genótipo-ambiente que resultam em variações fenotípicas das características quantitativas (FURLAN; FERRAZ; BORTOLOSSI, 2007), além de possibilitarem realizar uma análise de associação tripla entre genótipos, fenótipos metabólicos (biomarcadores) e características de desempenho produtivo, como realizado por Weikard et al. (2010) para identificar genótipos e metabólitos associados ao crescimento e metabolismo de lipídios em bovinos. O uso dessas informações nas avaliações genéticas, podem fornecer dados mais precisos para a seleção genômica

e proporcionar maior confiabilidade (acurácia) na predição do mérito genético (DEPs) dos animais para as características de importância econômica (KARISA et al., 2014; WIDMANN et al., 2015; COSTA, 2018).

Neste sentido, um grande número de polimorfismos de SNPs e *loci* causais foram descobertos a partir de dados de sequenciamento por meio de análises de associação genômica (GWAS) (DRUET et al., 2014; DAETWYLER et al., 2014; CALUS et al., 2016), sendo que a incorporação dessas variantes nas predições genômicas poderia ser uma alternativa para melhorar a acurácia dos GEBVs (ORTEGA et al., 2016; FRAGOMENI et al., 2017; VANRADEN et al., 2017). Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto na habilidade de predição e viés dos valores genômicos preditos para características de carcaça e crescimento em bovinos da raça Nelore, ponderando diferencialmente regiões genômicas candidatas para as características avaliadas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Características de carcaça

Para atender aos nichos de mercado de alta qualidade e valor agregado no sistema de produção de bovinos de corte, é indispensável aplicar uma estratégia que envolva desde a escolha do material genético até a adequação do sistema de produção, com o objetivo de padronizar os animais às indústrias, principalmente quando se trata de rendimento de carcaça e grau de acabamento (LUCHIARI FILHO, 2006). Assim, o melhoramento genético de características de carcaça demonstra-se como uma importante ferramenta para agregar valor ao produto final.

A área de olho de lombo, medida realizada sobre o músculo *Longissimus dorsi* entre a 12^a e 13^a costela, é utilizada para predizer a quantidade total de carne comercializável na carcaça, além disso, apresenta correlações positivas com medidas que expressam a qualidade da carcaça, tais como rendimento de cortes cárneos com alto valor, musculosidade, composição e peso da carcaça (HASSEN et al., 1999; LUCHIARI FILHO, 2000; YOKOO., 2009; SUGUISAWA et al., 2002; SUGUISAWA et al., 2003; SUGUISAWA et al., 2006). Trabalhos estimando parâmetros genéticos para

área de olho de lombo medida por ultrassonografia obtiveram valores de herdabilidade que variam de 0,21 a 0,61, indicando possibilidade de seleção para esta característica (FIGUEIREDO, 2001; CREWS; KAMP, 2002; YOKOO et al., 2009).

Outra característica também utilizada para avaliar a qualidade da carcaça, a espessura de gordura subcutânea (EGS), possui função de isolante térmico, onde maiores espessuras desta camada impede a ocorrência da contração das fibras musculares e o endurecimento da carne, além de prevenir o escurecimento e a redução do peso da mesma, devido à perda excessiva de água (FIGUEIREDO, 2001; FERREIRA et al., 2006). Essa característica é um importante indicador da precocidade sexual e de terminação, pois animais que possuem a deposição de gordura mais cedo tendem a ser sexualmente precoces e apresentam carcaças com peso e acabamento adequados para o abate em idade mais jovem (SUGUISAWA et al., 2013).

Neste contexto, a espessura de gordura da garupa, também conhecida como EGP8, situada na intersecção dos músculos *Gluteus medius* e *Biceps femoris* (entre o ílio e o ísquio), é um indicador adicional de deposição de gordura. Tal mensuração possibilita identificar diferenças na deposição de gordura em animais jovens e com menor acabamento, pois o processo de deposição de gordura tem início no traseiro e dianteiro, avançando em direção à coluna vertebral, seguida da porção inferior das costelas (BERG; BUTTERFIELD, 1976). Estimativas de herdabilidades relatadas na literatura para EGS e EGP8 variaram de 0,16 à 0,50 e 0,19 à 0,39, respectivamente (YOKOO et al., 2010; ZUIN et al., 2012; CAETANO et al., 2013; DE PAULA et al., 2015; MATARIM, 2015; BUZANSKAS et al., 2017; SILVA NETO et al., 2020).

Um atributo importante em determinar a qualidade da carne por influenciar o sabor, suculência e maciez (SHIRANITA et al., 1998; THOMPSON, 2004; ALVES et al., 2006) é o índice de gordura intramuscular, denominado marmoreio, termo ao qual faz referência às linhas de tecido adiposo entre os feixes de fibras musculares presentes no músculo de bovinos (HARPER; PETHICK, 2004; HERRING, 2006), fazendo parecer uma pedra de mármore. A avaliação do marmoreio por ultrassonografia é obtida por meio da análise de contraste de imagem, onde sua mensuração é proveniente de até cinco imagens coletadas do músculo *Longissimus dorsi*. O efeito de suculência (lubrificação) proveniente do marmoreio depende da quantidade de gordura intramuscular, a qual estimula a salivação, dando sensação de suculência da carne durante o processo de mastigação (THOMPSON, 2004), além de

impactar o sabor, visto que a gordura armazena os sabores específicos da espécie (HORNSTEIN; WASSERMAN, 1987; THOMPSON, 2004). Estimativas de herdabilidade relatadas na literatura para marmoreio variaram de 0,16 a 0,44 (RILEY et al., 2002; BONIN et al., 2012; TONUSSI et al., 2013; SALES, 2017).

2.2 Característica de Crescimento

Em bovinos de corte, as características de crescimento são consideradas os critérios de seleção mais importantes, sendo as primeiras a serem inseridas em programas de melhoramento genético. Isto é justificado pela fácil obtenção de seus fenótipos, por apresentarem herdabilidade de média a alta magnitude, pela associação com a produção de carne (produto final) e pelo fato de quanto mais rápida for a taxa de crescimento dos animais, menor é o tempo de produção e, conseqüentemente, menores serão os custos de manutenção (MARCONDES et al., 2000; OLIVEIRA, 2003; BALDI et al., 2010; LIRA et al., 2013; ABREU SILVA et al., 2018).

O peso ao sobreano (peso ajustado aos 450 dias de vida) permite avaliar o potencial de crescimento dos animais após o desmame e com idade próxima ao abate. Por ser uma característica que não possui influência direta dos efeitos maternos, o peso ao sobreano representa melhor o efeito genético direto do animal, além de ter relação com o aumento do peso da carcaça final pela intensificação do processo de seleção, devido ser a última pesagem realizada durante a produção, sendo o peso que mais se aproxima ao peso do abate (DIAZ, 2009).

Trabalhos estimando herdabilidades para peso ao sobreano obtiveram valores de 0,08 a 0,76 (RIBEIRO et al., 2001; MUCARI; OLIVEIRA, 2003; BERTAZZO et al., 2004; TORAL et al., 2004; LIRA et al., 2008; LAUREANO et al., 2011; SILVA NETO et al., 2020), demonstrando a existência de variância genética aditiva e possibilidade de seleção para essa característica. Neste sentido, LAUREANO et al. (2011) realizando um estudo de tendência genética em Nelore, reportaram ganhos de 0,219 kg, com um incremento de 0,08% nas médias anuais. FERRAZ FILHO et al. (2002a) relataram tendências genéticas diretas para bovinos da raça Tabapuã de 0,280 kg/ano, as quais corresponderam a incrementos na mudança genética anual de 0,10% nas médias dos pesos para esses animais.

2.3 Inclusão das informações genômicas nas predições

Na seleção genômica, a variância genética potencialmente associada aos marcadores é captada e utilizada para prever os valores genômicos (GEBV – *Genomic Estimated Breeding Values*) do indivíduo, baseado na soma de todos os efeitos dos SNPs, aumentando assim a acurácia das predições (MEUWISSEN et al., 2001; HAYES et al., 2007; SCHEFERS et al., 2012; BERRY et al., 2016). Neste sentido, grandes esforços estão sendo feitos para a identificação, localização, estimação do efeito e a inclusão dessa informação em programas de melhoramento genético.

Os benefícios da incorporação de informações genômicas nas avaliações genéticas consistem em a) fornecer informações mais precisas para a seleção, ou seja, maior confiabilidade (acurácia) na predição do mérito genéticos (DEPs) dos animais para as características de importância econômica; b) reduzir o intervalo de gerações (HAILEMARIAM et al., 2012; CARVALHEIRO, 2014), pois os animais podem ser genotipados para obtenção de informações moleculares ao nascimento, sem a necessidade de informação fenotípica, permitindo assim, a identificação de animais superiores em idades precoces, aumentando o número de progênie ao longo da vida do indivíduo (GODDARD; HAYES, 2007); e c) baixo custo quando comparada com a seleção tradicional baseada no pedigree e na mensuração dos fenótipos observados (JOHNSTON et al., 2012; DE LOS CAMPOS et al., 2013; BERRY et al., 2016). Características limitadas ao sexo, com baixa herdabilidade, alto custo envolvido na coleta do fenótipo, medidas tardiamente na vida do animal e de difícil mensuração são as que mais se beneficiam com essa metodologia (DEKKERS., 2004; RESENDE et al., 2008; CARDOSO, 2009; BERRY; KEARNEY., 2011).

Neste sentido, Silva et al. (2016) comparando a habilidade preditiva de diferentes métodos em prever os valores genômicos para características de eficiência alimentar em uma população experimental de bovinos Nelore, mostraram aumento em acurácia de 22% utilizando o ssGBLUP em comparação com a avaliação tradicional (BLUP) e forneceram predições menos viesadas comparado ao GBLUP e métodos bayesianos. Além disso, um estudo anterior com dados dessa mesma população (SILVA et al., 2013), mas com um número menor de animais genotipados,

obteve maior viés de predição, principalmente para as características de baixa herdabilidade demonstrando diminuição no viés de predição ao utilizar maior número de animais genotipados.

Magalhães et al. (2019), utilizando GBLUP, iBLASSO e BayesC π na predição genômica das características de qualidade da carne também em Nelore, obtiveram valores semelhantes de acurácias entre essas metodologias, sendo mais baixa para as características de menor herdabilidade. Nas estimativas dos coeficientes de regressão, o preditor foi deflacionado ($b = 0,53$ a $0,63$) para características de baixa herdabilidade, ou seja, os valores de DGVs foram subestimados, enquanto que para características de maior herdabilidade o preditor foi inflado ($b = 1,33$ a $1,78$), superestimando os DGVs.

Neves et al. (2014), em um estudo com seleção genômica em bovinos Nelore para características reprodutivas, de crescimento e de carcaça medidas através de escore de avaliação visual, relatou valores de acurácia variando de $0,17$ a $0,74$, sendo os maiores valores obtidos pelos métodos bayesianos comparados ao GBLUP. No entanto, nas estimativas dos coeficientes de regressão, a inflação do GBLUP foi menor do que os demais métodos, ou seja, este método produz estimativas menos viesadas. Os autores ainda afirmam que a precisão das predições genômicas depende da relação entre os animais do conjunto de treinamento e validação, onde atualizações recorrentes na população de treinamento são necessárias para melhorar as predições do mérito genético de animais jovens.

Garcia (2019), estimando parâmetros genéticos e comparando acurácias dos valores genéticos preditos utilizando ssGBLUP e análise tradicional baseada no pedigree (BLUP) na avaliação genética de idade ao primeiro parto (IPP) em fêmeas Nelore, obteve incremento de 10 pontos percentuais ao utilizar o ssGBLUP e reduziu o viés das predições de $0,89$ para $0,03$. O autor justifica essa melhor performance do método ssGBLUP pelo fato de mesmo utilizar os fenótipos de indivíduos não genotipados na predição dos valores genéticos. Além disso, a inclusão de informações genômicas não afetou as estimativas dos parâmetros genéticos, mas o erro-padrão obtido via ssGBLUP, foi quase a metade do obtido via método tradicional, sendo que o aumento do ganho genético está relacionado ao aumento da acurácia e a redução do intervalo de geração. De maneira geral, os resultados evidenciam a superioridade do uso de dados genômicos em avaliações genéticas comparado a avaliação

tradicional baseada no pedigree, reduzindo o erro de predição e resultando em predições mais acuradas (DE LOS CAMPOS et al., 2013).

2.4 Regiões genômicas associadas à Características em estudo

2.4.1 Regiões genômicas associadas às características de carcaça

Com o surgimento dos estudos de GWAS, a descoberta de regiões genômicas associadas à características de importância econômica em bovinos de origem zebuína, têm sido amplamente descritas na literatura, indicando a existência de vários loci com efeito sobre as características de carcaça, podendo auxiliar na aplicação da seleção genômica (FERNANDES JUNIOR et al., 2015; SILVA et al., 2018; HAY et al., 2018; CARVALHO et al., 2019).

O uso de informações genômicas tem sido um procedimento padrão na avaliação genética em programas de melhoramento animal, visando aprimorar características quantitativas. Este procedimento tem sido especialmente útil para características que são difíceis ou caras de mensurar e/ou expressas tardiamente na vida do animal (OLIVEIRA SILVA et al., 2017). Neste sentido, é necessário investigar variantes genéticas associadas a este tipo de característica para melhorar as avaliações genéticas (HOCQUETTE et al., 2007; UTSUNOMIYA et al., 2013; SANTANA et al., 2014).

Carvalho et al. (2019), realizando um estudo de associação genômica (GWAS) para características de qualidade de carcaça em Nelore, obtiveram 5 regiões genômicas associadas a área de olho de lombo, distribuídas nos cromossomos 3, 10, 14 e 23, as quais explicavam 11,68% da variância genética aditiva total, com cinco genes identificados nessas regiões (*TWIST2*; *SFXN1*; *CMYA5* *CPQ* e *MRS2*).

Fernandes Junior et al. (2015), utilizando fenótipos de 1.756 machos da raça Nelore e genotipados (1.604 animais) com o painel da Illumina Bovine Chip HD (777.962 SNPs), encontraram janelas localizadas nos cromossomos 5, 7, 8, 10, 12, 20 e 29. Genes como o *TSHR* foi identificado no cromossomo 10, estando envolvido com o metabolismo celular da tireoide, desempenhando papel na diferenciação, crescimento, metabolismo e função biológica em todos os tecidos, favorecendo a

deposição muscular na carcaça (KLIMIENÉ et al., 2008). Dois outros genes candidatos associados a área de olho de lombo são o *SLC38A1* e *SLC38A2* (BTA5: janela 34,04–34,79 Mb), cuja função está relacionada ao transporte de aminoácidos (SCHIÖTH et al., 2013) para a síntese de proteína no tecido, sendo importante para o crescimento muscular (TAYLOR, 2014). O gene *WWC1*, identificado no BTA5 (82,35–82,71 Mb), o qual participa da proliferação celular e influencia no tamanho do órgão em animais (WENNMANN et al., 2014) também foi identificado no referido estudo.

Hay et al. (2018), realizando um estudo de associação genômica para características de carcaça em uma raça composta de gado de corte (50% Red Angus, 25% Charolês, 25% Tarentaise), identificaram várias janelas localizadas principalmente nos cromossomos 6 e 16, as quais explicaram 16,45% da variância genética aditiva para área de olho de lombo, onde algumas dessas regiões foram associadas às características de crescimento e carcaça (MCCLURE et al., 2010; SAATCHI et al., 2014). Diversos outros trabalhos identificaram regiões genômicas associadas a área de olho de lombo (OLIVEIRA SILVA et al., 2017; SILVA et al., 2018; WANG et al., 2020; GRIGOLETTO et al., 2020), as quais incorporadas nas predições genômicas, poderiam aumentar a acurácia dos valores genômicos preditos (VAN RADEN et al., 2017).

A deposição de gordura subcutânea também é uma característica considerada importante economicamente para o sistema de produção de bovinos de corte (FIGUEIREDO, 2001; FERREIRA et al., 2006). Regiões genômicas associadas a espessura de gordura subcutânea e espessura de gordura da garupa são relatadas na literatura. Oliveira Silva et al. (2017) identificaram regiões genômicas associadas a características de carcaça em Nelore, onde 42 genes conhecidos e 23 genes não caracterizados, localizados em BTA1, BTA2, BTA7, BTA9, BTA10, BTA11, BTA14, BTA16, BTA21 e BTA29, explicaram 14,86% da variância genética aditiva para espessura de gordura subcutânea. Os autores destacaram dois genes candidatos (*ALDH3B1* e *CHKA*) localizados no BTA29 (46,11–46,38 Mb), onde a maior parte da variância genética total foi explicada (2,59%). Estes genes estão envolvidos na biossíntese de lipídeos e na oxidação de lipídios na membrana plasmática (KITAMURA et al., 2013; JEFF et al., 2014). Para espessura de gordura na garupa, 18 janelas explicaram 22,61% da variância genética total, localizadas nos BTA2, BTA5, BTA6, BTA9, BTA13, BTA14, BTA15, BTA19 e BTA20. Duas janelas (em

24,87–25,11 Mb e 25,49 Mb) no cromossomo 14 foram associadas a ambas as características de deposição de gordura, contendo genes como *PLAG1* e *PENK*. Estudos relataram associação desses genes com gordura, consumo alimentar residual, características de carcaça, reprodutivas e de desempenho em bovinos Nelore, Japonês Black e Hanwoo (NISHIMURA et al., 2012; FORTES et al., 2013; LEE et al., 2013; UTSUNOMIYA et al., 2013; SHARMA et al., 2014; MAGALHÃES et al., 2016).

Janelas nos cromossomos 6, 8, 10, 13, 16, 17, 18, e 24 associadas a espessura de gordura subcutânea, foram identificadas por Fernandes Júnior et al. (2016) em bovinos da raça Nelore genotipados a um chip de alta densidade (777.962 SNPs). As janelas de maior efeito localizadas no BTA6 (11,82-11,85 Mb), BTA8 (76,18-76,81 Mb e 86,60-87,23 Mb), BTA10 (54,25-54,90 Mb) e BTA13 (63,96-65,00 Mb) explicaram 6,77% da variância genética aditiva, onde genes com função conhecida foram identificados, como o *CDC42BPA* envolvido no desenvolvimento do tecido adiposo em humanos (SHIN et al., 2014); o *ACSS2* relacionado a síntese de lipídios e produção de ácidos graxos no leite de gado leiteiro (BOUWMAN et al., 2011); o *ASIP* associado à obesidade em camundongos, regulação do metabolismo lipídico em pássaros e está presente em adipócitos bovinos (BULTMAN et al., 1991; YABUUCHI et al., 2010; ALBRECHT et al., 2012); os genes *AQP7* e *AQP3* que atuam facilitando o fluxo de glicerol dos adipócitos e estão associados à obesidade em humanos (MIRANDA et al., 2010; RODRIGUEZ, 2014).

Grigoletto et al. (2020) identificaram regiões associadas a espessura de gordura subcutânea e da garupa nos cromossomos 27 (25,2–25,5 Mb; 9,3% da variância genética) e 18 (60,6–61,0 Mb; 6,0% da variância genética), respectivamente. Essas regiões abrigam genes como *PLAGL2*, *CALCR*, *ASXL1* e *BP1FB2*, relacionados ao metabolismo lipídico (VAN DYCK et al., 2007) e o gene *PPP1R3B* associado a características de qualidade da carne em bovinos e a regulação da deposição de gordura intramuscular em relação à deposição de gordura subcutânea (CHOAT et al., 2003; EDWARDS et al., 2003; KAYAN, 2011; CINAR et al., 2012).

Hay et al. (2018) identificaram várias janelas localizadas nos cromossomos 6, 10, 13, 14, 17 e 22, dos quais o BTA14 continha a janela (24Mb) que explicava a maior porcentagem de variância genética para espessura de gordura subcutânea (1,10%) utilizando ssGWAS. Esta região possui diversos QTLs relatados na literatura com associação ao peso ao nascimento, características de carcaça e espessura de

gordura subcutânea (KNEELAND et al., 2004; LEE et al., 2013; DE OLIVEIRA SILVA et al., 2017).

Característica relacionada a suculência e sabor da carne, a gordura intramuscular é um dos atributos mais importantes que determinam a qualidade do produto e a aceitação do consumidor (WILLIAMS, 2008). Wang et al. (2020), estudando regiões para características de carcaça em uma população multirracial de bovinos de corte, identificaram SNPs associados a marmoreio nos cromossomos 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 15, 17, 18, 19, 20, 22 e 26. Genes relacionados ao metabolismo de carboidrato e lipídeos, e ao desenvolvimento celular foram identificados nessas regiões. Dois SNPs rs211292205 (618.934 bp) e rs441393071 (724.086 bp; íntron do gene *MRPS6*) no cromossomo 1 explicaram 1,20 e 1,04% da variância fenotípica para gordura intramuscular.

Magalhães et al. (2016), estudando regiões genômicas para marmoreio em Nelore, encontraram janelas localizadas nos cromossomos 5, 15, 16 e 25, que explicaram 3,89% da variância genética aditiva para marmoreio. A janela (31,34-32,17 Mb) localizada no BTA5 explicou a maior variância genética aditiva (1,12%). Os genes dessa região, atuam como receptores olfativos envolvidos na ingestão alimentar, por meio de sua ação sobre os neurônios olfatórios, estimulando um aumento na busca por alimentos e ingestão alimentar, resultando em maior ganho de peso e o acúmulo de gordura (LOCH et al., 2013; VON DER HEYDES et al., 2014). Outra explicação para o efeito dos receptores olfativos nas características da carne foi demonstrada em camundongos por Primeaux et al., (2013), onde o duodeno sofre ação desses receptores, promovendo à absorção de ácidos graxos e, conseqüentemente, aumento no acúmulo de gordura.

2.4.2 Regiões genômicas associadas à característica de crescimento

Estudos na área de genética molecular possibilitaram a identificação de regiões genômicas associadas com o peso em diversas raças de bovinos de corte (JAHUEY-MARTÍNEZ et al., 2016; ZHOU et al., 2016; ZHANG et al., 2018). Carvalho et al., (2019) realizando um estudo de associação de todo o genoma para características de crescimento em bovinos Nelore, identificaram 6 janelas nos cromossomos 7 (em 58.78-68.78 Mb) , 12 (em 23.23-24.26 Mb) , 13 (em 18.19-19.26

Mb) , 14 (em 50.82-61.44 Mb) e 20 (em 21.92-22.99 Mb e 24.06-25.12 Mb) que explicaram 7,89% da variância genética de peso ao sobreano. Um total de 72 genes foram identificados nessas regiões genômicas, dentre os quais, os autores destacaram aqueles presentes nas regiões que mais explicaram a variância genética, estando relacionados ao desenvolvimento do músculo e a regeneração celular (*TMEM38A* e *F2RL3*; JAFFERALI et al., 2017; ROBSON et al., 2016); à síntese e regulação do colágeno, que tem papel importante no crescimento muscular e na deposição de gordura intramuscular (*COL22A1*; WIBOWO, 2008; NAGAI, 2015; DUARTE et al., 2018); à manutenção de nutrientes e energia, regulação da eficiência de conversão alimentar e contribuindo para o ganho de peso pela sua interação na adaptação metabólica da homeostase energética (*CREM*; HA et al., 2017).

Terakado et al., (2017) também realizando GWAS em bovinos da raça Nelore, identificaram 3 janelas nos cromossomos 8 (em 60.32-60.77 Mb) e 12 (em 45.92-46.31 Mb e 43.41-43.76 Mb) associadas ao peso ao sobreano. Duas janelas se destacaram no cromossomo 12, explicando 1,88% e 2,33% da variância genética aditiva, no entanto, não há descrição de nenhum gene nessas regiões. A janela no cromossomo 8 explicou 1,77% da variância, contendo genes reguladores do crescimento esquelético em humanos e receptores olfativos (OLNEY et al., 2005).

Oliveira, (2016) identificou duas janelas de maior variância localizadas nos cromossomos 14 e 27 (0,71% e 0,68%, respectivamente) para peso ao sobreano em bovinos Nelore. Na janela do cromossomo 14 (em 29.46-30.60 Mb), foi encontrado o gene *SNORA70* (Small nucleolar RNA *SNORA70*), identificado também nas raças bovinas Holandesa, Simental, Marchigiana e Pardo Suíço (BERTOLINI et al., 2015). Este gene é associado a biogênese de outras snRNAs (small nuclear RNAs), e atua na codificação de proteínas ribossomais, envolvidas no processo transporte e codificação de proteínas. A identificação das regiões e/ou genes de grande efeito sobre a característica em estudo, é extremamente importante, uma vez que ao conhecer essas regiões, suas incorporações nos painéis auxiliam no processo de avaliação genética nos programas de melhoramento da raça Nelore (TERAKADO et al., 2017).

2.5 Incorporação de regiões genômicas candidatas provenientes do GWAS

A precisão da predição genômica é altamente dependente do desequilíbrio de ligação (LD) entre os marcadores genotipados e as variantes causais (DE ROOS et al., 2008; DE LOS CAMPOS et al., 2013). Com o desenvolvimento de novas tecnologias e metodologias de predição, a utilização de painéis de alta densidade de marcadores nos estudos de GS tornou-se possível, melhorando consideravelmente a habilidade de predizer o valor genômico do indivíduo.

A melhora na acurácia das predições genômicas pode ser realizada incluindo variantes pré-selecionadas, localizadas próximas ou dentro de genes, as quais podem afetar a função do gene ou que são causais (VANRADEN et al., 2017). Os chips utilizados na seleção genômica permitem aos usuários projetarem uma parte personalizada, onde é possível incluir essas variantes candidatas, além de auxiliar na confirmação do efeito das mesmas e a integrá-las no modelo de predição genômica (BOICHARD et al., 2016). Neste sentido, metodologias têm sido sugeridas para pesar variantes de acordo com o conhecimento prévio de seu efeito sobre as características, sendo que ganhos na precisão da predição foram relatados (BRØNDUM et al., 2015; MACLEOD et al., 2016; SARUP et al., 2016).

Utilizando dados simulados para investigar a habilidade do ssGBLUP em predizer o valor genômico dos animais, aplicando diferentes combinações de SNPs e pesos, Fragomeni et al. (2017) observaram um aumento na habilidade preditiva de 0,49 para 0,53, após integrar variantes causais, que não foram incluídas no painel de SNP. Ortega et al. (2016), inserindo 39 SNPs associados a taxa de prenhez de filha ao conjunto de marcadores utilizados para predição genômica, obtiveram aumento na confiabilidade preditiva de 0,2 pontos percentuais.

Fernando et al. (2014) implementaram um ssGBLUP equivalente, baseado em efeitos de SNP. O procedimento de etapa única fornece uma estrutura unificada, eliminando vários parâmetros e suposições, o qual permite ainda dar pesos diferentes aos marcadores, ou seja, dar maior peso a variância dos marcadores localizados próximos de QTLs já conhecidos das características estudadas, podendo conseguir assim avaliações genômicas mais precisas (MISZTAL et al., 2009; AGUILAR et al., 2010). Portanto, o conhecimento específico dessas variantes *a priori*, é necessário para realizar corretamente a ponderação do QTN (*Quantitative Trait Nucleotide*).

Brøndum et al. (2015) adicionaram 1.623 variantes de sequências selecionadas por GWAS advindas de várias raças a um chip personalizado e constataram ganhos na precisão em média de 2 pontos percentuais quando atribuído

mais peso ao QTN. Já ao incluir QTN com SNPs não codificantes e usar regressões GBLUP ou Bayesianas nas análises, não obtiveram qualquer aumento na precisão. No entanto, os autores observaram inflação do DGV com valores dos coeficientes de regressão entre 0,71 e 0,99, resultando em predições viesadas.

VanRaden et al. (2017) compararam a precisão das predições genômicas em bovinos da raça Holstein para 33 características adicionando SNPs específicos selecionados de dados de sequência genômica (SNPs com grande efeito) e obtiveram aumento de 2,7 pontos percentuais na confiabilidade preditiva das predições do GEBV, de 64,7% para 67,4%, no cenário com 60.000 SNPs mais os 16.648 SNPs candidatos. Van Den Berg et al. (2016) descreveram aumentos de até 10 pontos percentuais na precisão com a adição de variantes de sequência selecionadas por meio de um GWAS multirracial.

Aumentos na acurácia dos valores genômicos preditos e diminuição do viés são esperados quando os possíveis QTLs reguladores das características forem identificados ou se as regiões com maior probabilidade de conter variantes causais ou regulatórias forem escolhidas pelos métodos de bioinformática e estas serem incorporadas em uma análise simples, ponderando seus efeitos de forma diferente (VANRADEN et al., 2013; IHESHIULOR et al., 2016; MACLEOD et al., 2016; VANRADEN et al., 2017).

A inclusão prática de informação genômica nos programas de melhoramento dos animais domésticos deve ser sempre monitorada, visto que diversos fatores podem influenciar a habilidade preditiva dos modelos de seleção genômica. Atualizações constantes devem ser feitas na população de treinamento com novos animais genotipados, uma vez que a acurácia das predições é dependente da relação entre a população de treinamento e validação.

O desenvolvimento de métodos (modelos específicos) capazes em se adequar à arquitetura genética das características de interesse zootécnico, bem como a utilização dos dados gerados a partir de estudos “ômicos” são de grande relevância para aplicação de análises integradas, podendo proporcionar avaliações mais precisas e menos viesadas. Incorporar variantes candidatas previamente relatadas em estudos de associação genômica e ponderar suas variâncias de forma diferente, demonstra ser uma das alternativas viáveis para melhorar a acurácia das predições genômicas. No entanto, os ganhos em acurácia podem ser influenciados pelo valor

de ponderação utilizado na análise, sendo vantajoso o desenvolvimento de estudos que melhor abordem essa questão.

REFERÊNCIAS

- ABREU SILVA, B. C.; ELER, J. P.; SANTANA, M. L.; MATTOS, E. C.; MENEZES, I. R.; FERRAZ, J. B. S. 2018. Genetic association between mature weight and early growth and heifer pregnancy traits in Nellore cattle. *Livest. Sci.* 211, 61–65. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2018.03.003>
- AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D. L.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.; LAWLOR, T. J. 2010. Hot topic: a unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *J Dairy Sci.* 93:743–52.
- ALBRECHT, E.; KOMOLKA, K.; KUZINSKI, J.; MAAK, S. 2012. Agouti revisited: Transcript quantification of the ASIP gene in bovine tissues related to protein expression and localization. *PLoS One* 7:e35282.
- BALDI, F.; ALENCAR, M. M. ; ALBUQUERQUE, L. G. 2010. Estimativas de parâmetros genéticos para características de crescimento em bovinos da raça Canchim utilizando modelos de dimensão finita. *Revista Brasileira de Zootecnia / Brazilian Journal of Animal Science*, v. 39, p. 2409-2417.
- BERG, R. T.; BUTTERFIELD, R. M. 1976. *New concepts of cattle growth*. Sydney: Sydney University Press.
- BERTAZZO, R. P.; FREITAS, R. T. F.; GONÇALVES, T. M.; PEREIRA, I. G.; ELLER, J. P.; FERRAZ, J. B. S.; OLIVEIRA, A. I. G.; ANDRADE, I. F. 2004. Parâmetros genéticos de longevidade e produtividade de fêmeas da raça Nelore. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 33, 5, p. 1118-1127.
- BERRY, D. P.; KEARNEY, J. F. 2011. Imputation of genotypes from low- to high-density genotyping platforms and implications for genomic selection. *Animal*, v. 5, n. 8, p. 1162–1169.
- BERRY, D. P.; GARCIA, J. F.; GARRICK, D. J. 2016. Development and implementation of genomic predictions in beef cattle. *Animal Frontiers*. 6:32-38.
- BOICHARD, D.; DUCROCQ, V.; CROISEAU, P.; FRITZ, S. 2016. Genomic selection in domestic animals: Principles, applications and perspectives. *C R Biol.* 2016 Jul-Aug;339(7-8):274-7. doi: 10.1016/j.crv.2016.04.007.
- BOUWMAN, A. C.; BOVENHUIS, H.; VISKER, M. H. P. W.; ARENDONK, J. A. M. 2011. Genome-wide association of milk fatty acids in Dutch dairy cattle. *BMC Genet.* 12:43.
- BONIN, M. N. 2012. Avaliação de características de desempenho e qualidade de carne em linhagens e touros representativos da raça Nelore, utilizando ultrassonografia, análise de imagens e NIRS. Tese (Doutorado) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga.

- BULTMAN, S. J.; RUSSELL, L. B.; GUTIERREZ-ESPELETA, G. A.; WOYCHIK, R. P. 1991. Molecular characterization of a region of DNA associated with mutations at the agouti locus in the mouse. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 88:8062–8066.
- BUZANSKAS, M. E.; PIRES, P. S.; CHUD, T. C.S.; BERNARDES, P. A.; ROLA, L. D.; SAVEGNAGO, R. P.; LÔBO, R. B.; MUNARI, D. P. 2017. Parameter estimates for reproductive and carcass traits in Nelore beef cattle. *Theriogenology* 92:204–209.
- BRØNDUM, R. F.; SU, G.; JANSS, L.; SAHANA, G.; GULDBRANDTSEN, B.; BOICHARD, D.; LUND, M. S. 2015. Quantitative trait loci markers derived from whole genome sequence data increases the reliability of genomic prediction. *J Dairy Sci.* 98:4107–16.
- CAETANO, S. L.; SAVEGNAGO, R. P.; BOLIGON, A. A.; RAMOS, S. B.; CHUD, T. C. S.; LÔBO, R. B.; MUNARI, D. P. 2013. Estimates of genetic parameters for carcass, growth and reproductive traits in Nellore cattle. *Livestock Science* 155:1-7.
- CALUS, M. P. L. 2010. Genomic breeding value prediction: Methods and procedures. *Animal* 4:157–164. doi:10.1017/ S1751731109991352.
- CALUS, M. P. L.; BOUWMAN, A. C.; SCHROOTEN, C.; VEERKAMP, R. F. 2016. Predição genômica eficiente com base em dados de sequência do genoma inteiro usando seleção de variável bayesiana dividida e mesclada. *Genet Sel Evol.*; 48: 49. doi: 10.1186 / s12711-016-0225-x.
- CARDOSO, F. F. 2009. Ferramentas e estratégias para o melhoramento genético de bovinos de corte. Bagé: Embrapa Pecuária Sul, Documentos; 83.
- CASTILHOS, A. M.; Branco, R. H.; Corvino, T. L. S.; Razook, A. G.; Bonilha, S. F. M.; Figueiredo, L. A. 2010. Feed efficiency of Nellore cattle selected for postweaning weight. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 39, n. 11, p. 2486–2493. doi:10.1590/S1516-35982010001100023
- CARVALHEIRO, R. 2014. Genomic Selection in Nelore Cattle in Brazil. In: 10th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production. Presentations... Vancouver.
- CARVALHO, F. E.; ESPIGOLAN, R.; BERTON, M. P.; NETO, J. B. S.; SILVA, R. P.; GRIGOLETTO, L.; SILVA, R. M. O.; FERRAZ, J. B. S.; ELER, J. P.; AGUILAR, I.; LÔBO, R. B.; BALDI, F. 2019. *Genome-wide association study and predictive ability for growth traits in Nellore cattle. Livestock Science*, (), 103861–. doi:10.1016/j.livsci.2019.103861
- CARVALHO, M. E.; BALDI, F. S.; ALEXANDRE, P. A.; SANTANA, M. H. A.; VENTURA, R. V.; BUENO, R. S.; BONIN, M. N.; REZENDE, F. M.; COUTINHO, L. L.; ELER, J. P.; FERRAZ, J. B. S. 2019. *Research Article Genomic regions and genes associated with carcass quality in Nelore cattle. Genetics and Molecular Research*, 18(1), –. doi:10.4238/gmr18226
- CINAR, M. U.; KAYAN, A.; UDDIN, M. J.; JONAS, E.; TESFAYE, D.; PHATSARA, C.; PONSUKSILI, S.; WIMMERS, K.; THOLEN, E.; LOOFT, C; JÜNGST, H.; SCHELLANDER, K. 2012. Association and expression quantitative trait loci (eQTL)

analysis of porcine AMBP, GC and PPP1R3B genes with meat quality traits. Mol. Biol. Rep. 39, 4809–4821. doi: 10.1007/s11033-011-1274-4

COSTA, M. B. 2018. Caracterização metabolômica do plasma de tourinhos Nelore com divergentes DEPs de crescimento. 60 f. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga.

COSTA, R. B.; IRANO, N.; DIAZ, I. D. P. S.; TAKADA, L.; DA COSTA, H. I.; CARVALHEIRO, R.; BALDI, F.; DE OLIVEIRA, H. N.; TONHATI, H.; DE ALBUQUERQUE, L. G. 2018. *Prediction of genomic breeding values for reproductive traits in Nellore heifers. Theriogenology, S0093691X18309683–*. doi:10.1016/j.theriogenology.2018.10.014

CHEN, Y. et al. 2011. Global gene expression profiling reveals genes expressed differentially in cattle with high and low residual feed intake. Animal genetics, Oxford, v. 42, n. 5, p. 475–90.

CREWS, D. H. JR.; KEMP, R. A. 2002. Genetic evaluation of carcass yield using ultrasound measures on young replacement beef cattle. Journal. Animal. Science. V.80, p.1809– 1818.

CHOAT, W. T.; KREHBIEL, C. R.; DUFF, G. C.; KIRKSEY, R. E.; LAURIAULT, L. M.; RIVERA, J. D.; CAPITAN, B. M.; WALKER, D. A.; DONART, G. B.; GOAD, C. L. 2003. Influence of grazing dormant native range or winter wheat pasture on subsequent finishing cattle performance, carcass characteristics, and ruminal metabolism^{1,2}. Journal of Animal Science, 81(12), 3191–3201. doi:10.2527/2003.81123191x

DAETWYLER, H. D.; PONG-WONG, R.; VILLANUEVA, B.; WOOLLIAMS, J. A. 2010. The impact of genetic architecture on genome-wide evaluation methods. Genetics 185:1021–1031. doi:10.1534/genetics.110.116855.

DEKKERS, J. C. M. 2004. Commercial application of markers and gene-assisted selection in livestock: strategies and lessons. J. Anim. Sci., v.82, p.313-328.

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

DE OLIVEIRA SILVA, R. M.; STAFUZZA, N. B.; FRAGOMENI, B. O.; CAMARGO, G. M. F.; CEACERO, T. M.; GONÇALVES CYRILLO, J. N. S.; ... ALBUQUERQUE, L. G. 2017. Genome-Wide Association Study for Carcass Traits in an Experimental Nelore Cattle Population. PLOS ONE, 12(1), e0169860. doi:10.1371/journal.pone.0169860

DE PAULA, E. J. H.; MARTINS, E. N.; OLIVEIRA, C. A. L.; MAGNABOSCO, C. U.; SAINZ, R. D.; GERON, L. J. V.; SOUZA NETO, E. L.; PORTO, E. P.; MIGUEL, G. Z. 2015. Associations between reproductive and carcass traits in Nellore. Semina: Ciências Agrárias 36:4423-4434.

DE ROOS, A. P. W.; HAYES, B. J.; SPELMAN, R. J.; GODDARD, M. E. 2008. Linkage disequilibrium and persistence of phase in Holstein-Friesian, Jersey and Angus cattle. Genetics 179: 1503-1512, 2008.

DIAZ, I. D. P. S. 2009. Interação genótipo – ambiente no peso ao sobreano na raça Nelore. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2009.

DRUET, T.; MACLEOD, I. M.; HAYES, B. J. 2014. Rumo à previsão genômica a partir de dados de sequência do genoma inteiro: impacto do projeto de sequenciamento na imputação do genótipo e precisão das previsões. *Heredity* (Edinb); 112: 39–47. doi: 10.1038 / hdy.2013.13.

DUARTE, M. S.; WEI, S.; HARRIS, S. M.; DODSON, M. V.; DU, M. 2018. Enhancement of adipogenesis and fibrogenesis in skeletal muscle of Wagyu compared with Angus cattle. *J. Anim. Sci.* 91, 2938–2946.

EDWARDS, D. B.; BATES, R. O.; AND OSBURN, W. N. 2003. Evaluation of Duroc- vs. Pietrain-sired pigs for carcass and meat quality measures. *J. Anim. Sci.* 81, 1895–1899. doi: 10.2527/2003.8181895x

ELZO, M. A.; THOMAS, M. G.; JOHNSON, D. D.; MARTINEZ, C. A.; LAMB, G. C.; ERA, D. O.; WASDIN, J. G.; DRIVER, J. D. 2015. Genetic Parameters and predictions for direct and maternal growth traits in a multibreed Angus-Brahman cattle population using genomicpolygenic and polygenic models. *Livestock Science* 178:43-51.

FERREIRA, J. J.; BRONDANI, I. L.; LEITE, D. T.; RESTLE, J.; ALVES FILHO, D. C.; MISSIO, R. L.; HECK, I.; SEGABINAZZI, L. R. 2006. Características da carcaça de tourinhos Charolês e mestiços Charolês x Nelore terminados em confinamento. *Ciência Rural*, v.36, n.1.

FERRAZ FILHO, P. B.; RAMOS, A. A.; SILVA, L. O. C.; SOUZA, J. C.; ALENCAR, M. M. 2002a. Herdabilidades e correlações genéticas, fenotípicas e ambientais para pesos em diferentes idades de bovinos da raça Tabapuã. *Archives of Veterinary Science*, v. 7, n. 1, p. 65-69.

FERNANDO, R. L.; DEKKERS, J. C. M.; GARRICK, D. J. 2014. A class of Bayesian methods to combine large numbers of genotyped and non-genotyped animals for whole-genome analyses. *Genet Sel Evol.*;46:50.

FERNANDES, G. A. 2015. Seleção genômica para características de carcaça em bovinos da raça Nelore. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

FIGUEIREDO, L. G. G. 2001. Estimativa de parâmetros genéticos de características de carcaça feitas por ultra-sonografia em bovinos da raça Nelore. Dissertação (Mestrado). Pirassununga - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo (USP), 67p.

FORTES, M. R. S.; REVERTER, A.; KELLY, M.; MCCULLOCH, R.; LEHNERT, S. A. 2013. Genome-wide association study for inhibin, luteinizing hormone, insulin-like growth factor 1, testicular size and semen traits in bovine species. *Andrology.*; 1(4): 644–650. doi: 10.1111/j.2047-2927.2013.00101.x

- FURLAN, L. R.; FERRAZ, A. L. J.; BORTOLOSSI, J. C. 2007. A genômica funcional no âmbito da produção animal: estado da arte e perspectivas. *Revista Brasileira de Zootecnia*, Viçosa, v. 36, p. 331–341.
- FRAGOMENI, B. O.; LOURENCO, D. A. L.; MASUDA, Y.; LEGARRA, A.; MISZTAL, I. 2017. Incorporation of causative quantitative trait nucleotides in single-step GBLUP. *Genet Sel Evol* 49, 59. <https://doi.org/10.1186/s12711-017-0335-0>
- GARCIA, A. 2019. Implementação da seleção genômica para idade ao primeiro parto em fêmeas Nelore. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa (UFV).
- GODDARD, M. E.; HAYES, B. J. 2007. Genomic selection. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, v. 124, p. 323-330.
- GODDARD, M. 2009. Genomic selection: Prediction of accuracy and maximisation of long term response. *Genetica (The Hague)* 136:245–257.
- GRIGOLETTO, L.; FERRAZ, J. B. S.; OLIVEIRA, H. R.; ELER, J. P.; BUSSIMAN, F. O.; ABREU SILVA, B. C.; BALDI, F.; BRITO, L. F. 2020. *Genetic Architecture of Carcass and Meat Quality Traits in Montana Tropical® Composite Beef Cattle*. *Frontiers in Genetics*, 11(), 123–. doi:10.3389/fgene.2020.00123
- HA, N.; DRÖGEMÜLLER, C.; REIMER, C.; BRUCKMAIER, R. M.; SIMIANER, H.; GROSS, J. J. 2017. Liver transcriptome analysis reveals important factors involved in the metabolic adaptation of the transition cow. *J. Dairy Sci.* 1–13. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-12454>
- HAILE-MARIAM, M.; NIEUWHOF, G. J.; BEARD, K. T.; KONSTATINOV, K. V.; HAYES, B. J. 2012. Comparison of heritabilities of dairy traits in Australian Holstein-Friesian cattle from genomic and pedigree data and implications for genomic evaluations. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 130:20-31.
- HABIER, D.; FERNANDO, R.L.; DEKKERS, J.C.M. 2007. The impact of genetic relationship information on genome-assisted breeding values. *Genetics*, 177:2389-2397.
- HARPER, G. S.; PETHICK, D. W. 2004. How might marbling begin? *Australian Journal of Experimental Agriculture*, v. 44, n. 7, p. 653.
- HASSEN, A.; WILSON, D. E.; ROUSE, G. H. 1999. Evaluation of carcass, live, and real time ultrasound measures in feedlot cattle: I. Assessment of sex and breed effects. *Journal of Animal Science*, 77, 273-282.
- HAYES, B. J.; CHAMBERLAIN A. J.; MCPARTLAN H.; MACLEOD I.; SETHURAMAN L.; GODDARD M. E. 2007. Accuracy of marker-assisted selection with single markers and marker haplotypes in cattle. *Genetical research*, v. 89, n. 4, p. 215-20.
- HAY, E. H.; ROBERTS, A. 2018. Genome-wide association study for carcass traits in a composite beef cattle breed. *Livest. Sci.* 213, 35–43. doi:10.1016/j.livsci.2018.04.018

HERRING, A. D. 2006. Genetic aspects of marbling in beef carcasses. Department of Animal Science. Texas A&M University. Disponível em: < <http://www.cabpartners.com/articles/news/222/CAB-Review-of-Marbling.pdf> >.

HOCQUETTE, J.; LEHNERT, S.; BARENDSE, W.; CASSAR-MALEK, I.; PICARD, B. 2007. Recent advances in cattle functional genomics and their application to beef quality. *Animal*, 1(1), 159-173. doi:10.1017/S1751731107658042

HORNSTEIN, I.; WASSERMAN, A. 1987. Chemistry of meat flavour. In 'The science of meat and meat products (3rd edn)'. (Eds JF Price, BS Schweigert) pp. 329–347. (Food and Nutrition Press Inc.: Westport, CT, USA).

IHESHIULOR, O. O. M.; WOOLLIAMS JA, Y. U. X.; WELLMANN, R.; MEUWISSEN, T. H. E. 2016. Within-and across-breed genomic prediction using whole-genome sequence and single nucleotide polymorphism panels. *Genet Sel Evol.*;48:15.

JAHUEY-MARTÍNEZ, F. J.; PARRA-BRACAMONTE, G. M.; SIFUENTES-RINCÓN, A. M.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, J. C.; GONDRO, C.; GARCÍA-PÉREZ, C. A.; LÓPEZ-BUSTAMANTE, L. A. 2016. Genomewide association analysis of growth traits in charolais beef cattle. *J. Anim. Sci.* 94, 4570–4582. <https://doi.org/10.2527/jas.2016-0359>

JAFFERALI, M. H.; FIGUERO, R. A.; HASAN, M.; HALLBERG, E. 2017. Spindle associated membrane protein 1 (Samp1) is required for the differentiation of muscle cells. *Nature* 1, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16746-y>

JEFF, J. M.; ARMSTRONG, L. L.; RITCHIE, M. D.; DENNY, J. C.; KHO, A. N.; BASFORD, M. A.; WOLF, W. A.; PACHECO, J. A.; LI, R.; CHISHOLM, R. L.; RODEN, D. M.; HAYES, M. G.; CRAWFORD, D. C.; PALMER, N. D. 2014. Admixture Mapping and Subsequent Fine-Mapping Suggests a Biologically Relevant and Novel Association on Chromosome 11 for Type 2 Diabetes in African Americans. *PLoS ONE*, 9(3), e86931–. doi:10.1371/journal.pone.0086931

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

JÚNIOR, G. A. F.; COSTA, R. B.; DE CAMARGO, G. M. F.; CARVALHEIRO, R.; ROSA, G. J. M.; BALDI, F.; GARCIA, D. A.; GORDO, D. G. M.; ESPIGOLAN, R.; TAKADA, L.; MAGALHÃES, A. F. B.; BRESOLIN, T.; FEITOSA, F. L. B.; CHARDULO, L. A. L.; DE OLIVEIRA, H. N.; DE ALBUQUERQUE, L. G. 2016. *Genome scan for postmortem carcass traits in Nellore cattle1. Journal of Animal Science*, 94(10), 4087–4095. doi:10.2527/jas.2016-0632

KAYAN, A. 2011. "Identification of positional and functional candidate genes for meat and carcass quality in F2 Duroc x Pietrain resource population. [dissertation/master's thesis]," (Germany: University of Bonn).

KARISA, B. K. et al. 2014. Plasma metabolites associated with residual feedintake and other productivity performance traits in beef cattle. *Livestock Science*, Amsterdam, v. 165, p. 200-211.

- KITAMURA, T.; NAGANUMA, T.; ABE, K.; NAKAHARA, K.; OHNO, Y.; KIHARA, A. 2013. Substrate specificity, plasma membrane localization, and lipid modification of the aldehyde dehydrogenase ALDH3B1. *Biochim Biophys Acta*. 1831(8): 1395–1401. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.05.007
- KLIMIEN, I.; MOCKELI NAS, R.; ŠPAKAUSKAS, V.; ERNAUSKAS, A.; SAKALAUSKIEN, R. 2008. Metabolic changes of thyroid hormones in cattle. Review. *Veterinarija ir Zootechnika*, v.42, n.64.
- KNEELAND, J.; LI, C.; BASARAB, J.; SNELLING, W. M.; BENKEL, B.; MURDOCH, B.; HANSEN, C.; MOORE, S. S. 2004. Identification and fine mapping of quantitative trait loci for growth traits on bovine chromosomes 2, 6, 14, 19, 21, and 23 within one commercial line of. *Journal of animal science* 82: 3405-3414. <https://doi.org/10.2527/2004.82123405x>
- LAUREANO, M. M. M.; BOLIGON, A. A.; COSTA, R. B.; FORNI, S.; SEVERO, J. L. P.; ALBUQUERQUE, L. G. 2011. Estimativas de herdabilidade e tendências genéticas para características de crescimento e reprodutivas em bovinos da raça Nelore. *Arq Bras Med Vet Zootec.*; 63(1):143– 152.
- LEE, S. H.; CHOI, B. H.; LIM, D.; GONDRO, C.; CHO, Y. M.; DANG, C. G.; ... HONG, S. K. 2013. Genome-Wide Association Study Identifies Major Loci for Carcass Weight on BTA14 in Hanwoo (Korean Cattle). *PLoS One.*; 8(10): e74677. doi: 10.1371/journal.pone.0074677
- LIRA, T.; ROSA, E. M.; GARNERO, A. D. V. 2008. Parâmetros genéticos de características produtivas e reprodutivas em zebuínos de corte (revisão). *Ciência Animal Brasileira*, v. 9, n. 1, p. 1-22.
- LIRA, T. S.; PEREIRA, L. S.; LOPES, F. B.; FERREIRA, J. L.; LÔBO, R. B.; SANTOS, G. C. J. 2013. Tendências genéticas para características de crescimento em rebanhos Nelore criados na região do trópico úmido do Brasil. *Cienc Anim Bras.*;14(1):23–31.
- LOURENCO, D. A.; MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; AGUILAR, I.; EZRA, E.; RON, M.; SHIRAK, A.; WELLER, J. I. 2014. Methods for genomic evaluation of a relatively small genotyped dairy population and effect of genotyped cow information in multiparity analyses. *J. Dairy Sci.* 97:1742–1752. doi:10.3168/jds.2013-6916.
- LOBERG, A.; DEURR, J. W.; FIKSE, W. F.; JORJANI, H.; CROOKS, L. 2015. Estimates of genetic variance and variance of predicted genetic merits using pedigree or genomic relationship matrices in six Brown Swiss cattle populations for different traits. *Journal of Animal Breeding and Genetics* 132:376-385.
- LOCH, D.; HEIDEL, C.; BREER, H.; STROTMANN, J. 2013. Adiponectin Enhances the Responsiveness of the Olfactory System. *Plos One* ;8.
- LUCHIARI FILHO, A. 2000. *Pecuária da carne bovina*. São Paulo: LinBife. 134p.
- LUCHIARI FILHO, A. 2006. Produção de carne bovina no Brasil: qualidade, quantidade ou ambas? In: *Simpósio sobre desafios e novas tecnologias na bovinocultura de corte*. Brasília (Brasil).

LUND, M. S.; SAHANA, G.; KONING, D.; SU, G.; CARLBORG, O.; Comparison of analyses of the QTLMAS XII common dataset. I: Genomic selection. BMC Proceedings, v.3(Suppl 1):S1, 2009.

MARCONDES, C. R. 2000. Análise de alguns critérios de seleção para características de crescimento na raça Nelore. Arq Bras Med Vet Zootec.; 52(1):83–89.

MACLEOD, I. M.; BOWMAN, P. J.; VANDER JAGT, C. J. *et al.* 2016. Exploiting biological priors and sequence variants enhances QTL discovery and genomic prediction of complex traits. *BMC Genomics* 17, 144. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2443-6>

MAGALHÃES, A. F. B. 2015. Utilização de informações genômicas para o melhoramento genético de características da carne em bovinos da raça Nelore. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária.

MAGALHÃES, A. F. B.; CARMARGO, G. M. F.; FERNANDES JUNIOR, G. A.; GORDO, D. G. M.; TONUSSI, R. L.; COSTA, R. B.; *et al.* 2016. Genome-wide association study of meat quality traits in Nellore cattle. *PLoS One.*; 11: e0157845. doi:10.1371/journal.pone.0157845

MAGALHÃES, A. F. B.; SCHENKEL, F. S.; GARCIA, D. A.; GORDO, D. G. M.; TONUSSI, R. L.; ESPIGOLAN, R.; SILVA, R. M. O.; BRAZ, C. U.; FERNANDES JÚNIOR, G. A.; BALDI, F.; CARVALHEIRO, R.; BOLIGON, A. A.; DE OLIVEIRA, H. N.; CHARDULO, L. A. L.; DE ALBUQUERQUE, L. G. 2019. *Genomic selection for meat quality traits in Nelore cattle. Meat Science*, 148(), 32-37. doi:10.1016/j.meatsci.2018.09.010

MALONE, J. H.; OLIVER, B. 2011. Microarrays, deep sequencing and the true measure of the transcriptome. *BMC biology*, London, v. 9, p. 34.

MATARIM, D. L. 2015. Estimativa de parâmetros genéticos para características de carcaça avaliadas por ultrassom, com ênfase na gordura intramuscular, em bovinos Nelore. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2015.

MEUWISSEN, T. H.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, v. 157, n. 4, p. 1819-29.

MISZTAL, I.; LEGARRA, A.; AGUILAR, I. 2009. Computing procedures for genetic evaluation including phenotypic, full pedigree, and genomic information. *J Dairy Sci*, 92.

MIRANDA, M.; ESCOTÉ, X.; CEPERUELO-MALLAFRÉ, V.; ALCAIDE, M. J.; SIMÓN, I.; VILARRASA, N.; WABITSCH, M.; VENDRELL, J. 2010. Paired subcutaneous and visceral adipose tissue aquaporin-7 expression in human obesity and Type 2 Diabetes: Differences and similarities between depots. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(7):3470–3479.

- MOSER, G.; KHATKAR, M. S.; HAYES, B. J.; RAADSMA, H. W. 2010. Accuracy of direct genomic values in Holstein bulls and cows using subsets of SNP markers. *Genet. Sel. Evol.* 42:37. doi:10.1186/1297-9686-42-37.
- MUCARI, T. B.; OLIVEIRA, J. A. 2003. Análise genéticoquantitativa de pesos aos 8, 12, 18 e 24 meses de idade em um rebanho da raça Guzerá. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 32, n. 6, p. 1604-1613, (supl.1).
- MCCLURE, M. C.; MORSCI, N. S.; SCHABEL, R. D.; KIM, J. W.; YAO, P.; ROLF, M. M.; MCKAY, S. D.; GREGG, S. J.; CHAPPLE, R. H.; NORTHCUTT, S. L.; TAYLOR, J. F. 2010. A genome scan for quantitative trait loci influencing carcass, post-natal growth and reproductive traits in commercial Angus cattle. *Anim Genet*, 41:597–607.
- NAGAI, L. A. E. 2015. IDENTIFICAÇÃO DE GENES RELACIONADOS À MACIEZ DA CARNE DE BOVINOS DAS RAÇAS ANGUS E NELORE POR ANÁLISE DA EXPRESSÃO DIFERENCIAL. Diss. UNICAMP.
- NEVES, H. R.; CARVALHEIRO, R.; OBRIEN, A. M. P.; UTSUNOMIYA, Y. T.; CARMO, A. S.; SCHENKEL, F. S.; SOLKNER, J.; McEWAN, J. C.; TASSELL, C. P. V.; COLE, J. B.; SILVA, M. V. G. B.; QUEIROZ, S. A.; SONSTERGARD, T. S.; GARCIA, J. F. 2014. Accuracy of genomic predictions in *Bos indicus* (Nelore) cattle. *Genetics Selection Evolution*, v.46, n.17.
- NISHIMURA, S.; WATANABE, T.; MIZOSHITA, N.; TATSUDA, K.; FUJITA, T.; WATANABE, N.; et al. 2012. Genome-wide association study identified three major QTL for carcass weight including the PLAG1-CHCHD7 QTN for stature in Japanese Black cattle. *BMC Genet.*; 13: 40. doi: 10.1186/1471-2156-13-40
- OLIVEIRA, C. M. G.; OLIVEIRA FILHO, B. D.; GAMBARINI, M. L.; KUNZ, T. L.; VIU, M. A. 2003. Índice de gestação em novilhas Nelore que atingiram a puberdade em idade precoce. *Rev Bras Reprod Anim.*;27(2):237–239.
- OLIVEIRA, D. P. 2016. Predição genômica para o peso ao sobreano via norma de reação em bovinos de corte. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.
- OLIVEIRA SILVA, M.; R., STAFUZZA, N. B.; FRAGOMENI, B. O.; CAMARGO, G. M. F.; CEACERO, T. M.; CYRILLO, J. S. G. N.; ... DE ALBUQUERQUE, L. G. 2017. *Genome-Wide Association Study for Carcass Traits in an Experimental Nelore Cattle Population. PLOS ONE*, 12(1), e0169860. doi:10.1371/journal.pone.0169860
- OLNEY, R. C.; BÜKÜLMEZ, H.; BARTELS, C. F.; PRICKETT, T. C. R.; ESPINER, E. A.; POTTER, L. R.; WARMAN, M. L. 2005. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 91, 1229–1232.
- ORTEGA, M. S.; DENICOL, A. C.; COLE, J. B.; NULL, D. J.; HANSEN, P. J. 2016. Use of single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with daughter pregnancy rate for prediction of genetic merit for reproduction in Holstein cows. *Anim Genet.*; 47:288–97.

- PRIMEAUX, S. D.; BRAYMER, H. D.; BRAY, G. A. 2013. High Fat Diet Differentially Regulates the Expression of Olfactory Receptors in the Duodenum of Obesity-Prone and Obesity-Resistant Rats. *Dig Dis Sci.*; 58:72–76. pmid:23053893
- RESENDE, M. D. V.; LOPES, P. S.; SILVA, R. L.; PIRES, I. E. 2008. Seleção genômica ampla (GWS) e maximização da eficiência do melhoramento genético. *Pesq. Florestal Brasileira, Colombo*, n.56, p.63-77.
- RILEY, D. G. et al. 2002. Estimated genetic parameters for carcass traits of Brahman cattle. *Journal of animal science*, v. 80, n. 4, p. 955–62.
- RIBEIRO, M. N.; PIMENTA FILHO, E. C.; MARTINS, G. A.; SARMENTO, J. L. R.; MARTINS FILHO, R. 2001. Herdabilidade para efeitos diretos e maternos de características de crescimento de bovinos Nelore no estado da Paraíba. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 30, n. 4, p. 1224-1227.
- ROBSON, M. I.; HERAS, J. I. DE.; CZAPIEWSKI, R.; WEBB, S.; KERR, A. R. W.; SCHIRMER, E. C. 2016. Tissue-Specific Gene Repositioning by Muscle Nuclear Membrane Proteins Enhances Repression of Critical Developmental Genes during Myogenesis. *Dev. Mol. Cell* 62, 834–847.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.04.035>
- RODRIGUEZ, A. 2014. Novel Molecular Aspects of Ghrelin and Leptin in the Control of Adipobiology and the Cardiovascular System. *Obes. Facts* 7:82–95.
- SAATCHI, M.; SCHNABEL, R. D.; TAYLOR, J. F.; GARRICK, D. J. 2014. Large-effect pleiotropic or closely linked QTL segregate within and across ten US cattle breeds. *BMC Genomics*, v.15, n.442.
- SALES, L. H. B. 2017. Análise de fatores e componentes principais genéticos para características de crescimento, carcaça e qualidade da carne em machos da raça Nelore. *Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias*, 2017.
- SANTANA, M. H.; UTSUNOMIYA, Y. T.; NEVES, H. H. R.; GOMES, R. C.; GARCIA, J. F.; FUKUMASU, H.; SILVA, S. L.; OLIVEIRA JUNIOR, G. A.; ALEXANDRE, P. A.; LEME, P. R.; BRASSALOTI, R. A.; COUTINHO, L. L.; LOPES, T. G.; MEIRELLES, F. V.; ELER, J. P.; FERRAZ, J. B. S. 2014. Genome-wide association analysis of feed intake and residual feed intake in Nelore cattle. *BMC Genetics*, v.15, n.21, p. 1471-2156.
- SARUP, P.; JENSEN, J.; OSTERSEN, T.; HENRYON, M.; SØRENSEN, P.; 2016. Increased prediction accuracy using a genomic feature model including prior information on quantitative trait locus regions in purebred Danish Duroc pigs. *BMC Genet.* 17: 11.
- SILVA, F. F.; ROCHA, G. S.; RESENDE, M. D. V.; GUIMARÃES, S. E. F.; PETERNELLI L. A.; DUARTE, D. A. S.; AZEVEDO, C. 2013. Seleção genômica ampla para curvas de crescimento. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 65, p.1519-1526.

- SILVA, R. M.; FRAGOMENI, B. O.; LOURENÇO, D. A.; MAGALHÃES, A. F.; IRÃO, N.; CARVALHEIRO, R.; CANESIN, R. C.; MERCADANTE, M. E.; BOLÍGONO, A. A.; BALDI, F. S.; MISZTAL, I.; ALBUQUERQUE, L. G. 2016. Accuracies of genomic prediction of feed efficiency traits using different prediction and validation methods in an experimental Nelore cattle population. *J Anim Sci. Sep*;94(9):3613-3623. doi: 10.2527/jas.2016- 0401.
- SILVA, R. P.; BERTON, M. P.; GRIGOLETTO, L.; CARVALHO, F. E.; SILVA, R. M. O.; PERIPOLLI, E.; CASTRO, L. M.; FERRAZ, J. B. S.; ELER, J. P.; LÔBO, R. B.; BALDI, F. 2018. *Genomic regions and enrichment analyses associated with carcass composition indicator traits in Nellore cattle. Journal of Animal Breeding and Genetics*, (), -. doi:10.1111/jbg.12373
- SILVA NETO, J. B.; PERIPOLLI, E.; COSTA E SILVA, E. V.; ESPIGOLAN, R.; RODRÍGUEZ NEIRA, J. D.; SCHETTINI, G.; COSTA FILHO, L. C. C.; BARBOSA, F. B.; MACEDO, G. G.; COSTA-BRUNES, L.; LOBO, R. B.; PEREIRA, A. S. C.; BALDI, F. 2020. Genetic correlation estimates between age at puberty and growth, reproductive, and carcass traits in young Nelore bulls, *Livestock Science*, Volume 241, 104266, ISSN 1871-1413, <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2020.104266>.
- SUGUISAWA, L. 2002. Ultra-sonografia para predição das características e composição da carcaça de bovinos. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- SUGUISAWA, L.; MATTOS, W. R. S.; OLIVEIRA, H. N.; SILVEIRA, A. C.; ARRIGONI, M. B.; HADDAD, C. M.; CHARDULO, L. A. L.; MARTINS, C. L. 2003. Ultrasonography as a predicting tool for carcass traits of young bulls. *Scientia Agrícola*, 60, 79-784.
- SUGUISAWA, L.; MATTOS, W. R. S.; OLIVEIRA, H. N.; SILVEIRA, A. C.; ARRIGONI, M. B.; SOUZA, A. A. 2006. Correlações simples entre as medidas de ultrassom e a composição da carcaça de bovinos jovens. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 35, 169-176.
- SUGUISAWA, L.; MATOS, B. C.; SUGUISAWA, J. M. 2013. Uso da ultrassonografia na avaliação de características de carcaça e de qualidade da carne. Cap 9. *Melhoramento genético aplicado em gado de corte: Programa Geneplus-Embrapa*. Brasília, DF: Embrapa, p. 256.
- SCHEFERS, J. M.; WEIGEL K. A. 2012. Genomic selection in dairy cattle: Integration of DNA testing into breeding programs. *Animal Frontiers*. Vol. 2, No. 1.
- SCHIÖTH, H. B.; ROSHANBIN, S.; HÄGGLUND, M. G. A.; FREDRIKSSON, R. 2013. Evolutionary origin of amino acid transporter families SLC32, SLC36 and SLC38 and physiological, pathological and therapeutic aspects. *Molecular Aspects of Medicine*, v.34, p.571-585.
- SHARMA, A.; DANG, C. G.; KIM, K. S.; KIM, J. J.; LEE, H. K.; KIM, H. C.; et al. 2014. Validation of genetic polymorphisms on BTA14 associated with carcass trait in a commercial Hanwoo. *Anim Genet.*; 45(6): 863–867. doi: 10.1111/age.12204
- SHIRANITA, K.; MIYAJIMA, T.; TAKIYAMA, R. 1998. Determination of meat quality by texture analysis. *Pattern Recognition Letters*, v. 19, n. 14, p. 1319- 1324.

SHIN, K. K.; KIM, Y. S.; KIM, J. Y.; BAE, Y. C.; JUNG, J. S. 2014. miR137 controls proliferation and differentiation of human adipose tissue stromal cells. *Cell. Physiol. Biochem.* 33:758–768.

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

TERAKADO, A. P. N.; COSTA, R. B.; DE CAMARGO, G. M. F.; IRANO, N.; BRESOLIN, T.; TAKADA, L.; CARVALHO, C. V. D.; OLIVEIRA, H. N.; CARVALHEIRO, R.; BALDI, F.; DE ALBUQUERQUE, L. G. 2017. Genome-wide association study for growth traits in Nelore cattle. *animal*, (), 1–5. doi:10.1017/S1751731117003068

TONUSSI, R. L. 2013. Associação genética entre características da carcaça e carne com características de crescimento em bovinos Nelore. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

TORAL, F. L. B.; SILVA, L. O. C.; MARTINS, E. N.; GONDO, A.; SIMONELLI, S. M. 2004. Interação genótipo ambiente x ambiente em características de crescimento de bovinos da raça Nelore no Mato Grosso do Sul. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 33, n. 6, p.1445-1455.

THOMPSON, J. M. 2004. The effects of marbling on flavour and juiciness scores of cooked beef, after adjusting to a constant tenderness. *Australian Journal of Experimental Agriculture*, Collingwood, v.44, p.645-652.

UTSUNOMIYA, Y. T.; DO CARMO A. S.; CARVALHEIRO, R.; NEVES, H. H.; MATOS, M. C.; ZAVAREZ, L. B.; et al. 2013. Genomewide association study for birth weight in Nelore cattle points to previously described orthologous genes affecting human and bovine height. *BMC Genet.*;14: 52 10.1186/1471-2156-14-52

VAN DEN BERG, I.; BOICHARD, D.; GULDBRANDTSEN, B.; LUND, M. S. 2016. Using sequence variants in linkage disequilibrium with causative mutations to improve across-breed prediction in dairy cattle: a simulation study. *G3 (Bethesda)*; 6:2553–2561. doi:10.1534/g3.116.027730

VAN DYCK, F.; BRAEM, C. V.; CHEN, Z.; DECLERCQ, J.; DECKERS, R.; KIM, B. M.; et al. 2007. Loss of the PlagL2 transcription factor affects lacteal uptake of chylomicrons. *Cell Met.* 6, 406–413. doi: 10.1016/j.cmet.2007.09.010

VAN RADEN, P. M. 2008. Efficient methods to compute genomic predictions. *Journal of Dairy Science*, 91:4414-4423.

VANRADEN, P. M.; VAN TASSELL, C. P.; WIGGANS, G. R.; SONSTEGARD, T. S.; SCHNABEL, R. D.; TAYLOR, J. F.; SCHENKEL, F. S. 2009. Invited review: Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. *J. Dairy Sci.* 92:16–24. doi:10.3168/jds.2008-1514.

VANRADEN, P. M.; NULL, D. J.; SARGOLZAEI, M.; WIGGANS, G. R.; TOOKER, M. E.; COLE, J. B. 2013. Genomic imputation and evaluation using high-density Holstein genotypes. *J Dairy Sci.*; 96:668–78.

VANRADEN, P. M.; TOOKER, M. E.; O'CONNELL, J. R.; COLE, J. B.; BICKHART, D. M. 2017. Selecting sequence variants to improve genomic predictions for dairy cattle. *Genet Sel Evol.*49:32.

VON DER HEYDE, S.; FROMM-DORNIEDEN, C.; SALINAS-RIESTER, G.; BEISSBARTH, T.; BAUMGARTNER, B. G. 2014. Dynamics of mRNA and polysomal abundance in early 3T3-L1 adipogenesis. *BMC Genomics.*; 15:381. pmid:24886538

WANG, Y., ZHANG, F., MUKIIBI, R. *et al.* 2020. Arquitetura genética de traços quantitativos em bovinos de corte revelada por estudos de associação de genomas de variantes de sequência de genomas imputados: II: traços de mérito da carcaça. *BMC Genomics* 21, 38. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6273-1>

WATENABE, R. N. 2018. Incorporação de informação genômica para estimação de parâmetros genéticos de peso corporal e escores visuais na raça Nelore. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

WEIKARD, R.; ALTMAIER, E.; SUHRE, K.; WEINBERGER, K. M.; HAMMON, H. M.; ALBRECHT, E.; SETOGUCHI, K.; TAKASUGA, A.; KUHN, C. 2010. *Metabolomic profiles indicate distinct physiological pathways affected by two loci with major divergent effect on Bos taurus growth and lipid deposition. Physiological Genomics*, 42A(2), 79-88. doi:10.1152/physiolgenomics.00120.2010

WENNMANN, D. O.; SCHMITZ, J.; WEHR, M. C.; KRAHN, M. P.; KOSCHMAL, N.; GROMNITZA, S.; SCHULZE, U.; WEIDE, T.; CHEKURI, A.; SKRYABIN, B. V.; GERKE, V.; PAVENSTADT, H.; DUNING, K.; KREMERSKOTHEN, J. 2014. *Evolutionary and Molecular Facts Link the WWC Protein Family to Hippo Signaling. Molecular Biology and Evolution*, 31(7), 1710–1723. doi:10.1093/molbev/msu115

WIDMANN, P. *et al.* 2015. Systems Biology Analysis Merging Phenotype, Metabolomic and genomic Data Identifies Non –SMC Condensin I Complex Subunit G (NCAPG) and Cellular Maintenance Processes as Major Contributors to Genetic Variability in Bovine Feed Efficiency. *PLOS ONE*, v. 10, n. 4, p. e0124574.

WILLIAMS, J. L. 2008. Genetic Control of Meat Quality Traits. Em: Toldrá F. (eds) *Meat Biotechnology*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-79382-5_2

YABUUCHI, M.; BANDO, K.; HIRAMATSU, M.; TAKAHASHI, S.; TAKEUSHI, S. 2010. Local agouti signaling protein/melanocortin signaling system that possibly regulates lipid metabolism in adipose tissues of chickens. *Jpn. Poult. Sci.* 47:176–182.

YOKOO, M. J. I.; WERNECK, J. N.; PEREIRA, M. C.; ALBUQUERQUE, G. A.; KOURY FILHO, W.; SAINZ, R. D.; LOBO, R. B.; ARAUJO, F. R. C. 2009. Correlações genéticas entre escores visuais e características de carcaça medidas por ultrassom em bovinos de corte. *Pesq. agropec. bras.*, Brasília, v.44, n.2, p.197-202.

YOKOO, M. J.; LOBO, R. B.; ARAUJO, F. R. C.; BEZERRA, L. A. F.; SAINZ, R. D.; ALBUQUERQUE, L. G. 2010. Genetic associations between carcass traits measured

by real-time ultrasound and scrotal circumference and growth traits in Nelore cattle. *Journal of Animal Science* 88:52-58.

ZUIN, R. G.; BUZANKAS, M. E.; CAETANO, S. L.; VENTURINI, G. C.; GUIDOLIN, D. G. F.; GROSSI, D. A.; CHUD, T. C. S.; PAZ, C. C. P.; LÔBO, R. B.; MUNARI, D. P. 2012. Genetic analysis on growth and carcass traits in Nelore cattle. *Meat Science* 91:352-357.

ZHANG, Z.; ZHANG, Q.; DING, X. D. 2011. Advances in genomic selection in domestic animals. *Chinese Sci Bull*, 56: 2655–2663, doi: 10.1007/s11434-011-4632-7

ZHANG, W.; XU, L.; GAO, H.; WU, Y.; GAO, X.; ZHANG, L.; ZHU, B.; SONG, Y.; BAO, J.; LI, J.; CHEN, Y. 2018. Detection of candidate genes for growth and carcass traits using genome-wide association strategy in Chinese Simmental beef cattle. *Anim. Prod. Sci.* 58, 224–233. <https://doi.org/10.1071/AN16165>

ZHOU, Y.; UTSUNOMIYA, Y. T.; XU, L.; HAY, E. H.; BICKHART, D. M.; ALEXANDRE, P. A.; ROSEN, B. D.; SCHROEDER, S. G.; CARVALHEIRO, R.; DE REZENDE NEVES, H. H.; SONSTEGARD, T. S.; VAN TASSELL, C. P.; FERRAZ, J. B. S.; FUKUMASU, H.; GARCIA, J. F.; LIU, G. E. 2016. Genome-wide CNV analysis reveals variants associated with growth traits in *Bos indicus*. *BMC Genomics* 17, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2461-4>

CAPÍTULO II - PREDIÇÃO GENÔMICA PONDERADA POR REGIÕES GENÔMICAS CANDIDATAS PARA CARACTERÍSTICAS DE CRESCIMENTO E CARÇA EM BOVINOS NELORE

RESUMO – O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto na habilidade de predição e viés dos valores genômicos preditos para peso ajustado aos 450 dias de vida (P450), área de olho de lombo (AOL), marmoreio (MARB), espessura de gordura subcutânea (EGS) e espessura de gordura de garupa (EGP8), pela ponderação diferencial das regiões contendo QTLs previamente relatadas na literatura para as características analisadas, bem como as regiões identificadas no estudo de associação genômica (GWAS) realizada no presente trabalho. Os dados apresentam 168.793 registros fenotípicos para peso ajustado aos 450 dias (P450) de idade, 83.624 para área de olho de lombo (AOL), 24.480 para marmoreio (MARB) e 82.981 para espessura de gordura subcutânea (EGS) e espessura de gordura de garupa (EGP8). O pedigree contém informações sobre 244.254 animais, nascidos entre 1977 e 2016. 7.769 animais foram genotipados com o painel de baixa densidade (30k - CLARIFIDE® Nelore 3.0) e os genótipos foram imputados a um painel contendo 735.044 marcadores. Para todas as características um modelo animal linear foi considerado para obter as estimativas de parâmetros genéticos e executar o GWAS. Foram incluídos no modelo os efeitos genéticos aditivos diretos e residuais como efeitos aleatórios, os efeitos fixos para as características de carcaça foram grupos contemporâneos (GC) e idade do animal (covariável) e para característica de crescimento os grupos contemporâneos (GC). Para todas as características, um procedimento BLUP genômico de etapa única (ssGBLUP) foi realizado, sendo que a matriz G foi construída usando diferentes combinações de SNPs e pesos. Para avaliar a capacidade de predição do GEBV dos modelos para cada conjunto de dados, a mesma foi mensurada por meio da correlação de Pearson entre o valor genético genômico estimado (GEBV) e o fenótipo ajustado para efeitos fixos (Y_c), dividido pela raiz quadrada da herdabilidade da característica avaliada. O viés das predições genômicas foi avaliado utilizando o coeficiente de regressão do fenótipo ajustado (Y_c) sobre o GEBV. Verificou-se um maior efeito sobre o viés das predições ao incluir QTLs candidatos e ponderações no ssGBLUP do que nas habilidades de predição. Maiores ganhos na habilidade preditiva foram obtidos para P450 ao ponderar 88 SNPs com base na literatura. A incorporação de QTLs candidatos previamente relatados na literatura e ponderá-los com base no GWAS, pode apresentar um sucesso limitado para AOL, MARB, EGS e EGP8, visto que nenhum ganho na habilidade preditiva foi observado. Contudo, os ganhos em acurácia podem ser influenciados pelo valor de ponderação utilizado na análise, sendo vantajoso o desenvolvimento de mais estudos que abordem essa questão.

Palavras-chaves: *Bos indicus*; habilidade de predição; incorporação de QTLs; matriz de relacionamento genômico; ponderação; ssGBLUP; viés.

WEIGHTED GENOMIC PREDICTION BY CANDIDATE GENOMIC REGIONS FOR GROWTH AND CARCASS TRAITS IN NELORE CATTLE

ABSTRACT - The objective of this study was to evaluate the impact on prediction ability and bias of the predicted genomic values for adjusted weight at 450 days of life (P450), loin eye area (AOL), marbling (MARB), subcutaneous fat thickness (EGS) and croup fat thickness (EGP8), by the differential weighting of regions containing QTLs previously reported in the literature for the analyzed traits, as well as the regions identified in the genomic association study (GWAS) performed in the present study. The data present 168,793 phenotypic records for adjusted weight at 450 days (P450) of age, 83,624 for loin eye area (AOL), 24,480 for marbling (MARB) and 82,981 for subcutaneous fat thickness (SGF) and croup fat thickness (PEG8). The pedigree contains information on 244,254 animals, born between 1977 and 2016. About 7,769 animals were genotyped with the low density panel (30k - CLARIFIDE® Nelore 3.0) and genotypes were assigned to a panel containing 735,044 markers. For all traits a linear animal model was considered to obtain the estimates of genetic parameters and run the GWAS. Direct and residual additive genetic effects were included in the model as random effects, the fixed effects for carcass traits were contemporary groups (CG) and animal age (covariate) and for growth trait the contemporary groups (CG). For all traits, a single-step genomic BLUP procedure (ssGBLUP) was performed, and the G matrix was built using different combinations of SNPs and weights. To evaluate the GEBV prediction capability of the models for each data set, it was measured by Pearson's correlation between the estimated genetic value (GEBV) and the phenotype adjusted for fixed effects (Y_c), divided by the square root of the heritability of the evaluated trait. The inflation of the genomic predictions was evaluated using the regression coefficient of the phenotype adjusted (Y_c) on GEBV. There was a greater effect on bias of the prediction by including QTLs and weights in ssGBLUP than in prediction skills. More gains in predictive ability were obtained for P450 by weighting 88 SNPs based on the literature. The incorporation of candidate QTLs previously reported in the literature and weighting them based on GWAS may present limited success for AOL, MARB, EGS and EGP8, since no gains in predictive ability were observed. However, gains in accuracy may be influenced by the weighting value used in the analysis, and it is advantageous to develop more studies that address this issue.

Keywords: *Bos indicus*; predictive ability; incorporation of QTLs; genomic relationship matrix; weighting; ssGBLUP; bias.

1. INTRODUÇÃO

A busca por maior produtividade por meio da seleção para características de crescimento deve ser feita de forma eficaz, maximizando o ganho genético por gerações. Segundo Razook et al. (2001), as características relacionadas ao crescimento como peso corporal, são as primeiras a serem incluídas nos programas de melhoramento, visto que são de fácil mensuração, apresentam herdabilidade de moderada a alta magnitude (maior ganho genético ao aplicar a seleção) e por estarem diretamente relacionadas ao objetivo final de produção de carne.

Contudo, para atender às exigências do mercado consumidor, as características de carcaça como área de olho de lombo, espessura de gordura e marmoreio também apresentam grande importância para os programas de melhoramento, pois estão associadas a atributos de qualidade e rendimento da carcaça produzida (SUGUISAWA et al., 2006; MEYER 2007; YOKOO et al., 2009). No entanto, o progresso genético pode ser limitado para as características de crescimento e carcaça mensuradas após a desmama, visto que são características que muitas vezes exigem um teste de progênie para aumentar as acurácias das predições de touros jovens, são características mensuradas relativamente tardiamente na vida do animal, aproximadamente aos 18 meses de idade, e sobretudo para as características de carcaça apenas uma parte da população apresenta dados fenotípicos.

Neste sentido, a incorporação da informação de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) em painéis densos de marcadores surgiu como uma ferramenta importante para melhorar as predições genéticas, aumentando a acurácia das predições de características de difícil mensuração e das avaliações de animais jovens, a través da aplicação da seleção genômica (GS). Além disto, o uso da informação genômica ampla permitiu a realização de estudos de associação genômica (GWAS) para características de crescimento e carcaça em zebuínos, com o objetivo de identificar QTL para estas características (NEVES et al., 2014; JÚNIOR et al., 2016; CARVALHO et al., 2019). No entanto, pouca informação gerada nos estudos de GWAS tem sido utilizada para incrementar a confiabilidade e robustez das predições genômicas para características de crescimento e carcaça em bovinos.

Para a predição dos valores genômicos, uma adaptação ponderada ao método ssGBLUP foi proposta por Wang et al. (2012), a qual utiliza um processo iterativo com pesos para atualizar as soluções dos SNPs. Para calcular os valores genéticos genômicos e efeitos dos marcadores, os pesos para os SNP são calculados realizando uma análise de associação genômica, na qual para cada iteração é permitido utilizar os pesos obtidos na iteração anterior para que os valores genéticos genômicos e/ou os efeitos dos marcadores genéticos sejam recalculados. O processo ocasiona ganhos na detecção de QTL por demonstrar regiões com maior número de QTL de pequeno efeito e a presença de QTL de maior efeito (WANG et al., 2012).

Integrar SNPs selecionados a partir de dados de sequenciamento nas predições genômicas, tem o potencial de incluir *loci* causais ou SNPs em alto desequilíbrio de ligação com *loci* causais. Portanto, modelos que permitam a inclusão de alguns SNPs com efeitos maiores estariam mais próximos da distribuição real dos efeitos SNP (VANRADEN et al., 2017; REN et al., 2020).

Em um estudo com dados simulados de sequência genômica, Meuwissen e Goddard (2010) mostraram que a utilização de um painel de aproximadamente 33.000 marcadores e incorporar variantes causais ocasionou aumentos na acurácia da predição genômica em 2,5 a 3,7 pontos percentuais. MacLeod et al. (2016) relataram melhoria na habilidade preditiva das predições genômicas em aproximadamente 8%, com a adição de variantes selecionadas a partir de dados de sequência genômica (994.019 SNPs dentro e/ou próximos aos genes).

Wientjes et al. (2015) obtiveram aumento na precisão de aproximadamente 53%, selecionando apenas os marcadores vizinhos aos QTLs controladores e eliminando os marcadores não causais. Fragomeni et al. (2019), avaliando a acurácia do GBLUP e ssGBLUP, utilizando SNP regular e variantes de sequência selecionadas com diferentes métodos para calcular pesos aos SNPs, obtiveram aumento em acurácia nas duas metodologias, sendo o maior incremento (2.7%) utilizando o ssGBLUP (73,4%) com adição de variantes selecionadas previamente. Além disso, as predições com ssGBLUP resultam em valores menos viesados (menor inflação).

A melhora na acurácia e a diminuição do viés das predições genômicas podem ser realizadas incluindo variantes pré-selecionadas, localizadas próximas ou dentro de genes, utilizando ponderação diferenciada para as variantes de maior efeito (ORTEGA et al., 2016; FRAGOMENI et al., 2017; VANRADEN et al., 2017). Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto na habilidade de predição e viés dos

valores genômicos preditos para peso ajustado aos 450 dias de idade (P450), área de olho de lombo (AOL), marmoreio (MARB), espessura de gordura subcutânea (EGS) e espessura de gordura de garupa (EGP8), pela ponderação diferencial das regiões contendo QTLs previamente relatadas na literatura para as características analisadas, bem como as regiões identificadas no estudo de associação genômica (GWAS) realizada no presente trabalho.

2. Material e Métodos

2.1 Dados fenotípicos

O conjunto de dados utilizado neste estudo foi composto por animais Nelore do programa de melhoramento genético Nelore Brasil, coordenado pela Associação Nacional de Criadores e Pesquisadores (ANCP, Ribeirão Preto, SP, Brasil). Os dados contêm 168.793 registros fenotípicos para peso ajustado aos 450 dias (P450) de idade, 83.624 para área de olho de lombo (AOL), 24.480 para marmoreio (MARB), 82.981 para espessura de gordura subcutânea (EGS) e espessura de gordura de garupa (EGP8). O pedigree contém informações sobre 244.254 animais, 6.283 touros e 1.086 matrizes, nascidos entre 1977 e 2016. Os animais foram criados em condições de pastejo com *Brachiaria sp.* e *Panicum sp.* forragens e tiveram livre acesso ao sal mineral.

2.2 Características

As características de carcaça (AOL, MARB, EGS e EGP8) foram medidas por ultrassom entre os 15 a 18 meses de idade. A digitalização e análise de imagem foram realizadas por técnicos, equipamento e software credenciados pela ANCP, seguindo os critérios do Conselho de Diretrizes de Ultrassonografia. Para AOL as imagens obtidas foram digitalizadas para a área do músculo *Longissimus dorsi* entre a 12ª e 13ª costelas, EGS sobre o músculo *Longissimus dorsi* em um ponto a três quartos do comprimento ventral de AOL, enquanto EGP8 na junção do *Biceps femoris* e *Gluteus medius* entre o ísquio e o ílio e paralelamente às vértebras, e MARB foi medido diretamente sobre o músculo *Longissimus dorsi* entre a 12ª e 13ª costelas (GORDO

et al., 2016). Um transdutor de matriz linear de 3,5 MHz conectado a um scanner modo B (ALOKA SSD 500; Tóquio, Japão) foi utilizado para obter as medidas das características de carcaça, onde EGS e EGP8 foram medidas em milímetros (mm), AOL em centímetros quadrados (cm²) e MARB em porcentagem (%).

2.3 Dados genômicos

Um total de 7,769 animais foram genotipados com o painel de baixa densidade CLARIFIDE® Nelore 3.0 contendo mais de 30.000 marcadores. Todos os genótipos foram imputados a um painel contendo 735.044 marcadores, utilizando como referência um painel de 777.000 (excluindo os cromossomos sexuais e mitocondriais) por meio do software FIMPUTE 2.2 (SARGOLZAEI, CHESNAIS e SCHENKEL, 2014). Para a imputação, foi utilizada uma população de referência com 963 animais fundadores genotipados com o Illumina BovineHD BeadChip (Illumina Inc., San Diego, CA, EUA). Os critérios de controle de qualidade foram realizados pelo pacote PREGSF90 (Aguilar et al., 2014), removendo animais e marcadores com call rate <0,90 e frequência alélica menor (MAF) < 0,05. Os SNPs monomórficos com posição redundante e os localizados em cromossomos não-autossômicos foram removidos. Além disso, SNPs com conflitos Mendelianos > 1% também foram excluídos. Após o controle de qualidade 7.769 animais genotipados e 461.980 SNPs ficaram para análise.

2.4 Estimativa de parâmetros genéticos

Para as características AOL, MARB, EGS, EGP8 e P450 um modelo animal linear foi considerado para obter executar o GWAS. Para todas as características, um procedimento BLUP genômico de etapa única (ssGBLUP) foi utilizado (AGUILAR et al., 2010). Foram incluídos no modelo os efeitos genéticos aditivos diretos e residuais como efeitos aleatórios, os efeitos fixos para as características de carcaça foram grupos contemporâneos (GC) e idade do animal (covariável) e para característica de crescimento os grupos contemporâneos (GC). O GC foi composto de fazenda, ano, estação de nascimento (estação seca: abril a setembro e estação chuvosa: outubro a

março), sexo e grupo de manejo ao sobreano. Os GC com menos de quatro registros e fenótipos superiores a três desvios-padrão da média do GC foram excluídos da análise. O modelo animal geral utilizado foi o seguinte:

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

em que $\mathbf{y}$ é um vetor de variáveis dependentes; $\boldsymbol{\beta}$ é um vetor de efeitos fixos, incluindo CG e idade no parto; $\mathbf{X}$ é a matriz de incidência que associa $\boldsymbol{\beta}$ com $\mathbf{y}$; $\mathbf{u}$ é um vetor de efeitos aleatórios de efeitos genéticos aditivos diretos; $\mathbf{Z}$ é a matriz de incidência associada a $\mathbf{y}$; $\mathbf{e}$ são os efeitos residuais. As premissas para efeitos residuais são descritas abaixo:

$$\mathbf{e} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{I}\sigma_e^2),$$

em que σ_e^2 é a variância residual e $\mathbf{I}$ é uma matriz identidade com uma dimensão igual ao número de animais. O método utilizado foi ssGBLUP com $\mathbf{a} \sim N(\mathbf{0}, \mathbf{H}\sigma_a^2)$, onde $\mathbf{H}$ é definido como em Legarra et al. (2009) e seu inverso é o mesmo que em BLUP (LEGARRA et al., 2014):

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

em que $\mathbf{A}_{22}^{-1}$ é o inverso da matriz de relacionamento do numerador para animais genotipados e $\mathbf{G}_b$ é um GRM (matriz de relacionamento genômico) conforme descrito nos cenários a seguir. As estatísticas descritivas e estimativa de herdabilidade das características estudadas, estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Estatísticas descritivas e estimativa de herdabilidade (h^2) para características de crescimento e carcaça obtidas por ultrassonografia.

Característica	N	Média	SD	$h^2 \pm SD$
P450 (Kg)	168.793	291,2505	56,9843	$0,35 \pm 0,003$
AOL (cm²)	83.624	55,4798	11,6667	$0,27 \pm 0,007$
MAR (%)	24.480	2,4664	1,0782	$0,28 \pm 0,015$
EGS (mm)	82.981	2,88033	1,6880	$0,18 \pm 0,004$
EGP8 (mm)	82.981	4,01691	2,2087	$0,28 \pm 0,006$

P450: peso ajustado aos 450 dias de idade; AOL: área de olho de lombo; MARB: marmoreio; EGS: espessura da gordura subcutânea; EGP8: espessura da gordura da garupa; SD: desvio padrão; N: número de animais com registros.

2.5 Associação genômica de etapa única (ssGWAS)

Um total de 3.034 animais genotipados com no mínimo 10 progênieis (animais da população de treinamento) foram utilizados no ssGWAS, sendo excluídos das análises fenótipos e genótipos dos animais da população de validação. Na análise GWAS, para identificar as regiões candidatas e seus respectivos pesos, os efeitos e variâncias dos marcadores SNPs foram estimados pela metodologia proposta por Wang et al. (2012). Nessa metodologia, os efeitos dos marcadores são obtidos a partir dos valores genômicos estimados pelo modelo ssGBLUP, em que os pesos dos SNPs são obtidos de forma iterativa. Nestes modelos, o efeito genético dos animais genotipados é função dos efeitos dos SNPs:

$$\mathbf{a} = \mathbf{Z}\mathbf{u},$$

em que $\mathbf{Z}$ representa a matriz de parentesco dos genótipos de cada *locus*, $\mathbf{u}$ é um vetor dos efeitos dos marcadores SNPs. Assim, a variação dos efeitos genéticos é representada da seguinte forma:

$$\text{var} (a_g) = \text{var}(\mathbf{Z}\mathbf{u}) = \mathbf{Z}\mathbf{D}\mathbf{Z}'\sigma_u^2 = \mathbf{G}^* \sigma_a^2 ,$$

em que **D** representa a matriz diagonal dos ponderadores para as variâncias dos SNPs ($D = I$ para GBLUP), σ_u^2 é a variância do efeito genético aditivo obtido de cada marcador de SNP quando é assumida a mesma variância para todos os marcadores, e **G*** é da matriz genômica de parentesco.

sequencialmente

$$G^* = \frac{\text{var}(a_g)}{\sigma_a^2} = \frac{\text{var}(Zu)}{\sigma_a^2} = ZDZ'\lambda,$$

em que λ é uma relação de variâncias ou constante de normalização. De acordo com Van Raden et al. (2009),

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

em que m é o número de SNPs e p_i é a frequência alélica do segundo alelo do i -ésimo marcador. De acordo com Strandén & Garrick (2009), o efeito dos marcadores pode ser obtido da seguinte forma:

$$\hat{u} = \frac{\sigma_u^2}{\sigma_a^2} DZ' G^{-1} \hat{a}_g = DZ' [ZDZ']^{-1} \hat{a}_g,$$

Desta forma, pode ser estimado o melhor preditor dos efeitos de SNP dado pelo efeito genético. As estimativas de efeitos de SNP podem ser usadas para estimar a variância individual de cada efeito de SNP (ZHANG et al., 2010), e aplicar uma ponderação diferente para cada marcador conforme:

$$\hat{\sigma}_{\hat{u},i}^2 = \hat{u}_i^2 2p_i(1-p_i)$$

As análises foram realizadas utilizando software da família BLUPF90 (Misztal et al., 2002) modificado para incluir informação genômica (Aguilar et al., 2010). Os resultados foram apresentados como a proporção de variância explicada por cada janela de 10 SNPs.

2.6 Ponderação dos SNPs

Diferentes estratégias foram avaliadas para combinações de pesos de SNPs e regiões candidatas relatadas na literatura na predição genômica. As informações de resultados dos estudos de GWAS na literatura para ponderar os SNPs no ssGBLUP compreendem 20 trabalhos publicados entre os anos de 2013 a 2020, com raças zebuínas (N=14) e taurinas (N=6). Foram pesquisadas as regiões dos QTLs associadas à característica em estudo com base na literatura. Para todos os trabalhos da literatura, a versão de anotação do genoma utilizada foi convertida para versão ARS-UCD1.2/bosTau9, utilizando a plataforma de anotação (<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgLiftOver>) do Instituto de Genômica da Universidade da Califórnia – Santa Cruz. Para serem incluídos no presente estudo, os trabalhos na literatura atenderam aos seguintes critérios, como incluir estimativas de descrições informativas disponíveis; relatar erros nas estimativas; número de observações; animais genotipados; densidade de marcadores; informações de pedigree disponíveis; janelas genômicas e versão do genoma utilizado. O resumo descritivo dos trabalhos da literatura utilizados no presente estudo, estão apresentados no anexo A.

A matriz genômica de parentesco (G) foi construída utilizando diferentes combinações nas ponderações dos SNPs próximos de regiões candidatas. A incorporação da informação das regiões genômicas relatadas na literatura associadas as características estudadas foram realizadas pela ponderação dos SNPs, sendo que SNP em desequilíbrio de ligação com variantes causais receberam pesos maiores. Nesse sentido, os pesos (valores de lambda) máximos obtidos no ssGWAS após 1 e 2 iterações foram utilizados para ponderar os SNPs adjacentes às regiões presentes no painel de 735.044 marcadores. O máximo valor de lambda obtido no ssGWAS corresponde a maior variância genética aditiva explicada pelas janelas de 10 SNPs, ou seja, ponderar os SNPs adjacentes as regiões com o maior valor de lambda, informa ao modelo que essas regiões possuem maior influência ou importância sobre a característica em relação às demais regiões. Na Tabela 2, são apresentados os modelos de predição genômica utilizados nas análises.

Tabela 2. Modelos de predição genômica utilizados.

Modelos	Descrição
ssGBLUP	Sem ponderar a diagonal da matriz D com 461.980 SNPs (default)
ssGBLUPw1	Ponderando a diagonal da matriz D com todos os valores de λ obtidos na 1ª iteração do ssGWAS
ssGBLUPw2	Ponderando a diagonal da matriz D com todos os valores de λ obtidos na 2ª iteração do ssGWAS
ssGBLUPw1bio	Adição de QTLs da literatura ponderando a diagonal da matriz D com o máximo valor de λ obtido na 1ª iteração do ssGWAS
ssGBLUPw2bio	Adição de QTLs da literatura ponderando a diagonal da matriz D com o máximo valor de λ obtido na 2ª iteração do ssGWAS
ssGBLUPw1biopoli	Ponderando com os SNPs e regiões candidatas usando dados da literatura (ssGBLUPw1bio) + ponderando a diagonal da matriz D com todos os valores de λ obtidos na 1ª iteração do ssGWAS (ssGBLUPw1)
ssGBLUPw2biopoli	Ponderando com os SNPs e regiões candidatas usando dados da literatura (ssGBLUPw2bio) + ponderando a diagonal da matriz D com todos os valores de λ obtidos na 1ª iteração do ssGWAS (ssGBLUPw2)

λ : lambda (proporção da variância do efeito genético aditivo de cada marcador de SNP pela variância genética aditiva)

2.7 Habilidade de Predição

Para calcular a habilidade de predição, o conjunto de dados foi dividido em subconjuntos de treinamento e validação. O subconjunto de validação foi composto por animais jovens genotipados e fenotipados, variando em número de acordo com a característica avaliada, uma vez que no subconjunto de validação foi priorizado animais com genótipo e fenótipo (Tabela 3). Já o subconjunto de treinamento foi composto por animais genotipados com no mínimo 10 progênies (N=3.034), variando em quantidade de animais com genótipo e fenótipo de acordo com a característica (Tabela 3). As informações fenotípicas dos animais da validação foram omitidas no subconjunto de treinamento. Na predição genômica, apenas os genótipos dos animais utilizados na validação foram considerados.

Tabela 3. Número de animais com genótipo e fenótipo na população de treinamento e validação para características de crescimento e carcaça em bovinos da raça Nelore.

	P450	AOL	MARB	EGS	EGP8
TREINAMENTO	1.464	1.058	324	1.055	1.055
VALIDAÇÃO	3.826	4.036	2.471	4.757	4.756

W450: peso ajustado aos 450 dias de idade; AOL: área de olho de lombo; MARB: marmoreio; EGS: espessura da gordura subcutânea; EGP8: espessura da gordura da garupa.

Para avaliar a habilidade de predição do GEBV dos modelos para cada conjunto de dados, a mesma foi mensurada por meio da correlação de Pearson entre o valor genético genômico predito (GEBV) e o fenótipo ajustado para efeitos fixos (LEGARRA et al., 2008), onde o ajuste foi realizado por meio do software PREDICTF90 (família BLUPF90), utilizando o conjunto de dados completo, contendo todas as informações fenotípicas e genotípicas disponíveis na população de validação e treinamento. Esta correlação é conhecida como habilidade preditiva (r_{yy}) da seleção genômica em estimar os fenótipos, de modo que a acurácia (acc) é dada por:

$$acc = \frac{r_{yy}}{h}$$

em que r_{yy} é a correlação de Pearson entre o GEBV e o fenótipo ajustado para efeitos fixos (habilidade preditiva) e h é a raiz quadrada da herdabilidade da característica avaliada.

O viés das predições genômicas foi avaliado utilizando o seguinte modelo de regressão (VITEZICA et al., 2011):

$$y = b_0 + b_1x + e$$

em que y é o fenótipo ajustado, b_0 é o intercepto, b_1 é o coeficiente de regressão linear, x é o valor genético estimado (GEBV) e e o resíduo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Regiões genômicas

Os gráficos de Manhattan da 1ª e 2ª iteração do ssGWAS, com as respectivas porcentagens de variância genética aditiva explicada por janelas de 10 SNPs para P450, AOL, MARB, EGS e EGP8, estão apresentados no anexo B. O número de janelas que explicaram mais de 0,5% da variância genética aditiva aumentou da 1ª para 2ª iteração (Tabela 4), bem como a variância genética aditiva explicada por cada região. Foram encontradas várias regiões genômicas no BTA 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 19, 20, 21, 24 e 29 explicando mais de 0,5% da variância genética aditiva para mais de uma característica avaliada (anexo B).

Tabela 4. Número de janelas com 10 SNPs que explicaram mais de 0,5% da variância genética aditiva para as características estudadas.

Características	P450	AOL	MARB	EGS	EGP8
Nº WINDOWS1	13	12	11	13	17
Nº WINDOWS2	309	301	337	323	309

P450: peso ajustado aos 450 dias de idade; AOL: área de olho de lombo; MARB: marmoreio; EGS: espessura da gordura subcutânea; EGP8: espessura da gordura da garupa; Nº WINDOWS1: número de janelas na 1ª iteração do ssGWAS; Nº WINDOWS2: número de janelas na 2ª iteração do ssGWAS.

A segunda iteração do ssGWAS mostrou regiões mais evidentes (explicaram maior % da variância) se comparado com a primeira iteração. Dentre as características avaliadas, o P450 apresentou menor número de QTLs, no entanto, maior proporção da variância genética aditiva foi explicada por cada janela em comparação com as características de carcaça (anexo B).

Na segunda iteração o GWAS identificou 11 regiões nos cromossomos 1, 14 e 19 para P450, que explicaram mais de 1% da variância genética aditiva, que estavam dentro ou +/- 1 Mb das regiões identificadas nos estudos de GWAS da literatura (anexo D). Para AOL, EGS, EGP8 e MARB 9 (BTA 4, 5, 7, 14, 20 e 21), 3 (BTA 6 e 11), 7 (BTA 1, 5, 14 e 15) e 8 (BTA 1, 5, 15 e 28) regiões explicaram mais de 1% da variância genética aditiva, respectivamente, que estavam dentro ou +/- 1 Mb das regiões identificadas nos estudos de GWAS da literatura (anexo D).

3.2 Habilidade de Predição

A habilidade preditiva para características de crescimento e carcaça usando os diferentes modelos de predição, estão descritas na Tabela 5. Para todas as características, a incorporação da informação genômica nas avaliações (ssGBLUP) melhorou a acurácia das predições em relação ao modelo BLUP utilizando apenas informação de pedigree. Para P450, a habilidade preditiva aumentou 20% utilizando o ssGBLUP não ponderado em relação ao BLUP. Oliveira et al. (2018) utilizando 5.091 animais genotipados da raça Nelore, também obtiveram ganhos na habilidade preditiva (7,9%) para peso ao sobreano utilizando o ssGBLUP comparado ao BLUP.

Ao ponderar com todos os valores de λ obtidos nas iterações do ssGWAS (ssGBLUPw1 e ssGBLUPw2), habilidades preditivas semelhantes foram observadas em comparação com o ssGBLUP não ponderado. Quando incorporado QTLs previamente relatados na literatura associados ao P450 e usando diferentes modelos de ssGBLUP ponderado, as habilidades de predição foram semelhantes ao ssGBLUP não ponderado, exceto para o ssGBLUPw1bio, o qual obteve um aumento em 10% ao ponderar diferencialmente 88 SNPs com base na literatura (anexo C) comparado ao ssGBLUP não ponderado, indicando que a incorporação de QTLs e a ponderação dos mesmos utilizando o maior valor de λ da 1ª iteração do ssGWAS, pode melhorar na habilidade preditiva para P450. Este aumento na habilidade de predição para P450 ao incorporar e ponderar diferencialmente os QTL de estudos anteriores pode ser explicado, visto que menor número de QTLs no ssGWAS foram identificados para P450, no entanto, maior proporção da variância genética aditiva foi explicada por cada janela em comparação com as características de carcaça, tornando mais eficiente a ponderação das regiões provenientes da literatura.

Carvalho et al. (2019), trabalhando com características de crescimento em bovinos Nelore e aplicando o método ssGBLUP, relataram habilidade preditiva (calculada pela correlação de Pearson entre o EBV obtido usando o conjunto de dados completo e os valores genômicos diretos) moderada para P450 (0,52). Além disso, ao utilizarem painéis personalizados compostos por apenas SNPs localizados em regiões genômicas que explicaram mais de 1 % da variância genética aditiva, menor habilidade preditiva e predições enviesadas foram obtidas para as características de peso ao nascimento, peso ajustado aos 210 e 450 dias de idade e peso da vaca adulta

, ou seja, selecionar os SNPs nas regiões que explicaram maior variância genética aditiva, pode resultar em menor capacidade de predição e predições enviesadas. Além disso, nos estudos de ssGWAS as regiões genômicas identificadas associadas ao fenótipo não explicam toda a variância genética aditiva em características complexas, o que pode prejudicar as predições genômicas utilizando apenas as regiões genômicas estatisticamente importantes (MAHER, 2008).

Para AOL um aumento de 41 % foi observado ao usar o ssGBLUP comparada a avaliação tradicional BLUP. Lopes et al. (2020), comparando a habilidade preditiva de diferentes modelos em bovinos Nelore, relataram valor para AOL de 0,42 utilizando ssGBLUP, sendo superior ao resultado obtido no presente estudo. Já para EGS e EGP8, os autores obtiveram habilidades preditivas menores em 57% e 35%, respectivamente. Silva et al. (2021) comparando a capacidade de predição genômica para AOL em bovinos Nelore usando diferentes modelos de predição, também obtiveram habilidade preditiva superior para o ssGBLUP (0,62) do que o BLUP tradicional (0,24). É importante destacar que as diferenças observadas nas habilidades preditivas dos trabalhos, podem ser atribuídas ao número de fenótipos disponíveis em cada estudo, onde maior número de animais avaliados proporcionam uma maior habilidade preditiva do modelo.

Para todas as características avaliadas, nenhuma melhora foi observada na habilidade de predição utilizando o ssGBLUPw1 e ssGBLUPw2 em comparação com o ssGBLUP não ponderado. A diminuição da habilidade preditiva entre os dois modelos foi relativamente maior para o ssGBLUPw2. Uma explicação para isto, é que conforme aumenta as iterações, os pesos (valores de λ - lambda) podem ser super ou subestimados, resultando em maiores peso para SNPs de grande efeito e menores pesos para SNPs com pequenos efeitos, o que pode limitar a habilidade preditiva do modelo, visto que as características são controladas por diversos genes de pequeno efeito (natureza poligênica), ou seja, incluir informação dos pesos de ssGWAS nas predições não melhorou a precisão das predições. Resultados semelhantes também foram relatados por Liu et al. (2020) para características reprodutivas em bovinos leiteiros usando ssGBLUP ponderado pelas variâncias dos SNPs estimadas a partir de dados de sequenciamento, onde nenhum aumento expressivo na habilidade de predição (0.028) foi observado.

Para AOL, ao ponderar diferencialmente 138 SNPs (anexo C) com base na literatura (ssGBLUPw1bio e ssGBLUPw2bio), resultou em diminuição da habilidade

preditiva (8% e 16%) comparado ao ssGBLUP não ponderado e nenhuma melhora foi constatada ao usar os maiores ponderadores obtidos na 1ª e 2ª iteração do ssGWAS, ou seja, o uso do GWAS para ponderar os efeitos SNP, pode apresentar um sucesso limitado em consequência da estrutura de desequilíbrio de ligação (LD) (ERBE et al., 2012; POCRNIC et al., 2016). Além disso, grande número de mecanismos regulatórios pode estar influenciando o fenótipo de AOL, no qual a identificação desses mecanismos, bem como sua influência sobre a característica pode ser difícil, visto a complexidade de suas interações em diferentes níveis biológicos. Possivelmente, em razão disso, a ponderação diferenciada das regiões genômicas relacionadas na literatura associadas a AOL não permitiram melhorar a habilidade preditiva dos marcadores genéticos.

Ao comparar o ssGBLUP não ponderado com o BLUP tradicional, um aumento expressivo de 0,08 para 0,63 (787%) foi observado na habilidade preditiva de MARB. No entanto, ao ponderar diferencialmente 84 SNPs adjacentes (anexo C) as regiões da literatura (ssGBLUPw1bio e ssGBLUPw2bio), a habilidade preditiva para MARB diminuiu em 16% e 33%. Ao utilizar o ssGBLUPw1biopoli e ssGBLUPw2biopoli, a habilidade preditiva diminuiu 4,76% e 19%, respectivamente. Isso também foi observado para todas as características avaliadas, demonstrando que dentre os ponderadores estudados para realizar a ponderação dos QTLs da literatura, a utilização do valor máximo de lambda da 1ª iteração do ssGWAS, resultou em maiores habilidades preditivas do que utilizando o valor máximo de lambda da 2ª iteração. No entanto, o ssGBLUP não ponderado ainda foi mais preciso do que os ssGBLUP ponderados.

Os maiores valores de habilidade preditiva no presente estudo foram obtidos para EGS (0,80) e EGP8 (0,69) em todos os modelos testados. No entanto, nenhuma melhora foi observada ao utilizar o ssGBLUPw1bio e ssGBLUPw2bio com 232 e 139 SNPs ponderados diferencialmente com base na literatura (anexo C) para EGS e EGP8, respectivamente sendo o ssGBLUP não ponderado com maior habilidade de predição. Comparando com o BLUP, ganhos de 900% (EGS) e 575% (EGP8) foram obtidos na precisão das predições. Isso sugere que os dados genômicos fornecem informações adicionais para as estimativas dos valores genéticos genômicos dos animais avaliados, resultando em predições mais precisas do que aquelas obtidas apenas com modelos baseados em pedigree, o que está de acordo com estudos

anteriores (LOURENCO et al., 2013; ONOGI et al., 2014; MAGALHÃES et al., 2015; GORDO et al., 2016; TONUSSI et al., 2017).

Cabe ressaltar, que 6 (30%) dos trabalhos da literatura utilizados como fonte de informação para ponderar os QTLs candidatos nos diferentes modelos de predição, apresentam QTLs identificados em populações de animais taurinos, sendo 2 trabalhos para P450 (18 SNPs), 1 para AOL (20 SNPs), 1 para EGS (60 SNPs), 1 para EGP8 (22 SNPs) e 2 para MARB (30 SNPs), podendo exibir diferenças nas frequências dos QTLs entre a população usada (animais zebuínos) no presente estudo com as populações taurinas dos trabalhos da literatura, ou seja, algum desses QTLs incorporados nas análises poderiam ter uma menor importância na população estudada e ponderá-los de forma diferenciada não teria um grande efeito sobre a habilidade de predição, devido sua menor frequência.

Os estudos de associação genômica ampla (GWAS) têm sido muito bem sucedidos em encontrar variantes associadas a características complexas, isto é, o GWAS permite identificar as relações entre o genótipo e o fenótipo (SURAVAJHALA et al., 2016). No entanto, esse sucesso é limitado em identificar as variantes causais, porque muitas vezes há um grande número de variantes com alto desequilíbrio de ligação (LD) entre si, em que muitos dos QTLs candidatos identificados na literatura como associados ao fenótipo da característica avaliada, assim como dos resultados do próprio GWAS, não apresentam relação de causa e efeito, podendo esses serem mecanismos regulatórios em diferentes níveis biológicos, como expressão de genes, sínteses de proteínas, estabilidade de proteína, expressão específica do alelo, metabólitos, entre outros), os quais são difíceis de prever seus efeitos sobre o fenótipo (LUO et al., 2013; CATALANOTTO et al., 2016; PAIVA et al., 2019). Além disso, o tamanho finito da amostra pode limitar a identificação de variantes que expliquem a maior parte da variação genética aditiva observada para características complexas (XIANG et al., 2019). Portanto, utilizar as informações provenientes dos estudos de GWAS para ponderar as regiões genômicas relacionadas com as características de carcaça, não proporciona uma resposta direta em ganhos na habilidade preditiva, visto que outros mecanismos reguladores podem estar envolvidos nas variações dos fenótipos estudados, restringindo assim o uso das informações de GWAS.

Uma ferramenta que permite distinguir dentre essas variantes identificadas quais são causais, é a 'genética de sistemas' ou também denominada de 'genômica

de sistemas' (KADARMIDEEN et al., 2006; KADARMIDEEN, 2014). Essa abordagem integra informação de diferentes fontes (genômica, epigenômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica, metagenômica, entre outros) para identificar variantes genéticas que provavelmente terão um efeito direto sobre o fenótipo e/ou as que são regulatórias. Quando duas ou mais tecnologias ômicas podem ser aplicadas conjuntamente, é importante avaliar como essas informações em diferentes níveis biológicos podem ser utilizadas para um melhor entendimento dos mecanismos responsáveis por controlar as variações dos fenótipos de características complexas (KADARMIDEEN et al., 2014; SURAVAJHALA et al., 2016). É preciso desenvolver estudos que abordem a utilização dessas informações para identificar possíveis variantes causais ou variantes regulatórias, e incorpora-las nos modelos de predição, para avaliar se realmente é observado uma resposta importante na melhora da habilidade preditiva.

Xiang et al. (2019) objetivando encontrar conjuntos de variantes que aumentem a variância explicada pelos SNPs no painel HD contendo 600.000 SNPs pelo uso de informação externa baseada na anotação do genoma, transcriptômica, epigenômica e metabolômica em mais de 44.000 bovinos para 34 características mensuradas em laticínios, constataram que a utilização dessas informações aumentaram a variância genética aditiva identificada e eleva as estimativas de herdabilidade significativamente (teste de pontuação Z: $P < 0,0001$).

Xaing et al. (2018) utilizando dados do genoma completo e dados de transcriptômica, com o objetivo de encontrar variantes regulatórias para características complexas, constataram que as mutações regulatórias contribuem consideravelmente para as variações fenotípicas observadas, e que a utilização da informação de QTLs em nível de exon demonstra ter um grande potencial para a identificação de variantes causais potencialmente associadas a características quantitativas. Por outro lado, a utilização conjunta dessas informações é difícil, visto o volume muito grande de dados produzidos nos estudos ômicos e também por não estar claro quais informações funcionais melhorariam a identificação das variantes causais (XIANG et al., 2019), sendo vantajoso o desenvolvimento de estudos que objetivem a compreensão de quais informações resultantes dos estudos ômicos, seriam uteis para uma melhor identificação da variância genética aditiva e consequentemente, melhora na acurácia das predições genômicas.

Tabela 5. Habilidade de predição dos modelos testados para cada conjunto de dados, baseada no fenótipo ajustado para os efeitos fixos das características em estudo.

Características	BLUP	ssGBLUP	ssGBLUP w1	ssGBLUP w2	ssGBLUP w1bio	ssGBLUP w2bio	ssGBLUP w1biopoli	ssGBLUP w2biopoli
P450	0,25	0,29	0,26	0,24	0,32	0,23	0,24	0,21
AOL	0,20	0,28	0,28	0,28	0,26	0,24	0,27	0,28
MARB	0,09	0,63	0,60	0,54	0,54	0,42	0,60	0,53
EGS	0,08	0,80	0,77	0,71	0,66	0,49	0,77	0,71
EGP8	0,12	0,69	0,67	0,60	0,59	0,50	0,67	0,61

P450: peso ajustado aos 450 dias de idade; AOL: área de olho de lombo; MARB: marmoreio; EGS: espessura da gordura subcutânea; EGP8: espessura da gordura da garupa; BLUP: melhor preditor linear não viesado; ssGBLUP: sem ponderar a diagonal da matriz D com 461.980 SNPs; ssGBLUPw1: ponderando a diagonal da matriz D com todos os valores de λ obtidos na 1ª iteração do ssGWAS; ssGBLUPw2: ponderando a diagonal da matriz D com todos os valores de λ obtidos na 2ª iteração do ssGWAS; ssGBLUPw1bio: adição de QTLs da literatura ponderando a diagonal da matriz D com o máximo valor de λ obtido na 1ª iteração do ssGWAS; ssGBLUPw2bio: adição de QTLs da literatura ponderando a diagonal da matriz D com o máximo valor de λ obtido na 2ª iteração do ssGWAS; ssGBLUPw1biopoli: ponderando com os SNPs e regiões candidatas usando dados da literatura + ponderando a diagonal da matriz D com todos os valores de λ obtidos na 1ª iteração do ssGWAS; ssGBLUPw2biopoli: ponderando com os SNPs e regiões candidatas usando dados da literatura + ponderando a diagonal da matriz D com todos os valores de λ obtidos na 2ª iteração do ssGWAS.

3.3 Viés das Predições

Os vieses das predições genômicas para características crescimento e carcaça obtidos por ultrassonografia utilizando os diferentes modelos de predição, estão descritos na Tabela 6. Ao comparar o viés do BLUP com o ssGBLUP, diminuições significativas para MARB, EGS e EGP8 foram observadas, sendo os valores mais próximos de 1 (1,02, 1,34 e 1,19, respectivamente). Para P450 e AOL as diferenças entre os dois métodos foram pequenas e as abordagens obtiveram vieses muito semelhantes. Segundo Misztal et al. (2017), o viés do ssGBLUP depende da compatibilidade dos relacionamentos genômicos e de pedigree, onde maiores incompatibilidades causam maiores inflações. No entanto, essa compatibilidade é uma questão complexa, visto que depende da qualidade do pedigree (profundidade e integridade dos parentescos), da dimensionalidade da informação genômica (GRM), das frequências gênicas, do controle de qualidade e do número de SNPs.

Para todas as características avaliadas com os ssGBLUPw1 e ssGBLUPw2, maiores inflações foram observadas comparado ao ssGBLUP não ponderado, superestimando os GEBVs (b variando de 0,07 a 0,79), isto é, os GEBVs foram preditos em escala aumentada quando comparados com o fenótipo ajustado, exceto o ssGBLUPw1 para EGS e EGP8, onde o viés ($b = 1,05$ e $0,97$, respectivamente) foi mais próxima de 1, fornecendo predições menos enviesadas, sugerindo que a utilização da ponderação w1 para essas características, pode ser uma alternativa para diminuição do viés das predições dos valores genéticos genômicos preditos.

Para P450, o ssGBLUPw1bio e ssGBLUPw2bio proporcionaram predições menos enviesadas em relação ao ssGBLUP não ponderado, principalmente o ssGBLUPw2bio, passando o coeficiente de regressão (b) de 0,40 para 0,55 (w1) e 0,75 (w2). Valores mais próximos de 1 utilizando o ssGBLUPw2bio (0,91) também foram observados para EGS. Assim como o ssGBLUPw1 e ssGBLUPw2, os modelos de ssGBLUPw1biopoli e ssGBLUPw2biopoli obtiveram predições com os coeficientes de regressão mais distantes de 1 do que o ssGBLUP não ponderado para P450 e AOL, superestimando os GEBVs. No entanto, para EGS e EGP8, o ssGBLUPw1biopoli foi menos viesado ($b = 1,06$ e $0,97$, respectivamente) do que o ssGBLUP não ponderado. Quando comparada os vieses dos diferentes modelos ssGBLUP ponderados, o ssGBLUPw2bio foi o modelo que apresentou coeficientes de regressão mais próximos de 1, principalmente para P450 e AOL, sugerindo que

ponderar os SNPs próximos as regiões relatadas na literatura com o maior valor de λ da 2ª iteração do ssGWAS, resulta em predições mais acuradas.

A busca por diminuições do viés das predições é importante, visto que a o valor genômico predito dos animais torna-se mais robusto e estável no decorrer das avaliações genômicas de animais jovens quando novas informações genômicas e fenotípicas são adicionadas na base. Em suma, a seleção genômica representa uma alternativa viável para avaliações genômica de características de crescimento e carcaça, fornecendo informações mais robustas, contudo, a utilização dessas informações nas avaliações, traz problema sobre o aumento do viés das predições, resultando em menores ganhos ao aplicar a seleção, visto que o viés pode estar favorecendo animais que não possuem necessariamente um alto mérito genético, como consequência da superestimação. O uso das informações de GWAS apresenta ser uma opção de escolha para diminuição do viés das predições genômicas para características de crescimento e carcaça, como demonstrado no presente trabalho. Além disso, os resultados apontam que ainda existe uma margem para melhorar a habilidade de predição e viés nas avaliações genômicas de animais jovens.

Tabela 6. Viés da predição dos modelos para cada conjunto de dados, baseada no modelo de regressão.

Características	BLUP	ssGBLUP	SsGBLUP w1	ssGBLUP w2	ssGBLUP w1bio	ssGBLUP w2bio	ssGBLUP w1biopoli	ssGBLUP w2biopoli
P450	0,39	0,40	0,27	0,27	0,54	0,74	0,28	0,23
AOL	0,31	0,38	0,32	0,29	0,39	0,41	0,31	0,29
MAR	0,16	1,02	0,79	0,61	0,93	0,77	0,79	0,61
EGS	0,16	1,34	1,05	0,84	1,23	0,90	1,06	0,88
EGP8	0,25	1,19	0,97	0,78	1,18	1,15	0,97	0,81

P450: peso ajustado aos 450 dias de idade; AOL: área de olho de lombo; MARB: marmoreio; EGS: espessura da gordura subcutânea; EGP8: espessura da gordura da garupa; BLUP: melhor preditor linear não viesado; ssGBLUP: sem ponderar a diagonal da matriz D com 461.980 SNPs; ssGBLUPw1: ponderando a diagonal da matriz D com todos os valores de λ obtidos na 1ª iteração do ssGWAS; ssGBLUPw2: ponderando a diagonal da matriz D com todos os valores de λ obtidos na 2ª iteração do ssGWAS; ssGBLUPw1bio: adição de QTLs da literatura ponderando a diagonal da matriz D com o máximo valor de λ obtido na 1ª iteração do ssGWAS; ssGBLUPw2bio: adição de QTLs da literatura ponderando a diagonal da matriz D com o máximo valor de λ obtido na 2ª iteração do ssGWAS; ssGBLUPw1biopoli: ponderando com os SNPs e regiões candidatas usando dados da literatura + ponderando a diagonal da matriz D com todos os valores de λ obtidos na 1ª iteração do ssGWAS; ssGBLUPw2biopoli: ponderando com os SNPs e regiões candidatas usando dados da literatura + ponderando a diagonal da matriz D com todos os valores de λ obtidos na 2ª iteração do ssGWAS.

CONCLUSÃO

A expectativa de melhora da habilidade de predição pela incorporação de QTLs candidatos da literatura depende da característica avaliada. Além disso, a estrutura de dados, número de regiões ponderadas em comum nos trabalhos da literatura com o GWAS da população estudada, diferenças nas frequências alélicas dos QTL na população do presente estudo com as populações dos trabalhos da literatura, podem ter influenciado a resposta na habilidade preditiva. Diminuições nos vieses das predições para características de crescimento e carcaça foram observados, sugerindo que incorporar QTLs candidatos e ponderá-los pelo ssGWAS resulta em predições genômicas menos inflacionadas.

REFERÊNCIAS

- AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D. L.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.; LAWLOR, T. J. 2010. Hot topic: a unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *J Dairy Sci.*;93:743–52.
- CARVALHO, F. E.; ESPIGOLAN, R.; BERTON, M. P.; NETO, J. B. S.; SILVA, R. P.; GRIGOLETTO, L.; SILVA, R. M. O.; FERRAZ, J. B. S.; ELER, J. P.; AGUILAR, I.; LÔBO, R. B.; BALDI, F. 2019. Genome-wide association study and predictive ability for growth traits in Nellore cattle. *Livestock Science*, (), 103861–. doi:10.1016/j.livsci.2019.103861
- CATALANOTTO, C.; COGONI, C.; ZARDO, G. 2016. MicroRNA in Control of Gene Expression: An Overview of Nuclear Functions. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 10, p. 1712.
- ERBE, M.; HAYES, B. J.; MATUKUMALLI, L. K.; GOSWAMI, S.; BOWMAN, P. J.; REICH, C. M.; et al. 2012. Improving accuracy of genomic predictions within and between dairy cattle breeds with imputed high-density single nucleotide polymorphism panels. *J Dairy Sci.*;95:4114–29.
- FRAGOMENI, B. O.; LOURENCO, D. A. L.; MASUDA, Y.; LEGARRA, A.; MISZTAL, I. 2017. Incorporation of causative quantitative trait nucleotides in single-step GBLUP. *Genetics Selection Evolution*.
- FRAGOMENI, B.O.; LOURENCO, D.A.L.; LEGARRA, A.; VANRADEN, P.M.; MISZTAL, I. 2019. Alternative SNP weighting for single-step genomic best linear unbiased predictor evaluation of stature in US Holsteins in the presence of selected sequence variants. *J. Dairy Sci*, 102, 10012–10019.

- GORDO, D. G. M.; ESPIGOLAN, R.; TONUSSI, R. L.; JÚNIOR, G.A.F.; BRESOLIN, T.; MAGALHÃES, A. F. BRAGA; FEITOSA, F. L.; BALDI, F.; CARVALHEIRO, R.; TONHATI, H.; DE OLIVEIRA, H. N.; CHARDULO, L. A. L.; DE ALBUQUERQUE, L. G. 2016. Genetic parameter estimates for carcass traits and visual scores including or not genomic information. *Journal of Animal Science*, 94(5), 1821–. doi:10.2527/jas.2015-0134
- JÚNIOR, G. A. F.; COSTA, R. B.; DE CAMARGO, G. M. F.; CARVALHEIRO, R.; ROSA, G. J. M.; BALDI, F.; GARCIA, D. A.; GORDO, D. G. M.; ESPIGOLAN, R.; TAKADA, L.; MAGALHÃES, A. F. B.; BRESOLIN, T.; FEITOSA, F. L. B.; CHARDULO, L. A. L.; DE OLIVEIRA, H. N.; DE ALBUQUERQUE, L. G. 2016. Genome scan for postmortem carcass traits in Nellore cattle. *Journal of Animal Science*, 94(10), 4087–4095. doi:10.2527/jas.2016-0632
- KADARMIDEEN, H. N.; VON ROHR, P.; JANSS, L. L. 2006. From genetical genomics to systems genetics: potential applications in quantitative genomics and animal breeding. *Mamm Genome*. 17:548–564. doi: 10.1007/s00335-005-0169-x.
- KADARMIDEEN, H. N. 2014. Genomics to systems biology in animal and veterinary sciences: progress, lessons and opportunities. *Livest Sci*. 166:232–248. doi: 10.1016/j.livsci.2014.04.028.
- LEGARRA, A.; ROBERT-GRANIE, C.; MANFREDI, E.; ELSEIN, J. 2008. **Performance of genomic selection in mice.** *Genetics*, v.14, pp. 611-618, 10.1534/genetics.108.088575
- LEGARRA, A.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I. 2009. A relationship matrix including full pedigree and genomic information. *Journal of Dairy Science*, 92, 4656– 4663. <https://doi.org/10.3168/jds.2009-2061>
- LEGARRA, A., CHISTENSEN, O. F.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I. 2014. Single step, a general approach for genomic selection. *Livest. Prod. Sci*. 166:54–65. doi:10.1534/genetics.115.177014
- LIU, A.; LUND, M. S.; BOICHARD, D.; et al. 2020. Weighted single-step genomic best linear unbiased prediction integrating variants selected from sequencing data by association and bioinformatics analyses. *Genet Sel Evol* 52, 48. <https://doi.org/10.1186/s12711-020-00568-0>
- LOURENCO, D. A. L.; MISZTAL, I.; WANG, H; AGUILAR, I.; TSURUTA, S.; BERTRAND, J. K. 2013. Prediction accuracy for a simulated maternally affected trait of beef cattle using different genomic evaluation models1. *Journal of Animal Science*, 91(9), 4090–4098. doi:10.2527/jas.2012-5826
- LUO, W.; NIE, Q.; ZHANG, X. MicroRNAs involved in skeletal muscle differentiation. *Journal of Genetics and Genomics*, Beijing, v. 40, n. 3, p. 107-116, 2013
- MACLEOD, I. M.; BOWMAN, P. J.; VANDER, J. A. G. T.; HAILEMARIAM, M.; KEMPER, K. E.; CHAMBERLAIN, A. J.; SCHROOTEN, C.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. 2016 Exploiting biological priors and sequence variants enhances QTL discovery and genomic prediction of complex traits. *BMC Genomics* 17, 144. (doi:10.1186/s12864-016- 2443-6)

MAGALHÃES, A. F. B. 2015. Utilização de informações genômicas para o melhoramento genético de características da carne em bovinos da raça Nelore. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária.

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

MISZTAL, I.; LEGARRA, A. 2017. Invited review: Efficient computation strategies in genomic selection. *Animal*, 11(5), 731-736. doi:10.1017/S1751731116002366

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

ONOGI, A.; OGINO, A.; KOMATSU, T.; SHOJI, N.; SIMIZU, K.; KUROGI, K.; YASUMORI, T.; TOGASHI, K.; IWATA, H. 2014. Genomic prediction in Japanese Black cattle: Application of a single-step approach to beef cattle. *Journal of Animal Science*, 92(5), 1931–1938. doi:10.2527/jas.2014-7168

ORTEGA, M. S.; DENICOL, A. C.; COLE, J. B.; NULL, D. J.; HANSEN, P. J. 2016. Use of single nucleotide polymorphisms in candidate genes associated with daughter pregnancy rate for prediction of genetic merit for reproduction in Holstein cows. *Anim. Genet.*, 47:288–97.

PAIVA, J. T. ; RESENDE, M. D. V. ; RESENDE, R. T. ; OLIVEIRA, H. R. ; SILVA, H. T. ; CAETANO, G. C.; LOPES, P. S. ; SILVA, F. F. 2019. Epigenética: mecanismos, herança e implicações no melhoramento animal. *Archivos de zootecnia*, ISSN 0004-0592, Vol. 68, Nº 262, págs. 304-311

POCRNIC, I.; LOURENCO, D. A.; MASUDA, Y.; MISZTAL, I. 2016. Dimensionality of genomic information and performance of the algorithm for proven and young for different livestock species. *Genet Sel Evol.*;48:82

REN, T.; LI, Z. X.; XIE, D. F. et al. 2020. Plastomas de oito espécies de *Ligusticum* : caracterização, evolução do genoma e relações filogenéticas. *BMC Plant Biol* 20, 519. <https://doi.org/10.1186/s12870-020-02696-7>

SARGOLZAEI, M.; CHESNAIS, J. P.; SCHENKEL, F. S. 2014. A new approach for efficient genotype imputation using information from relatives. *BMC Genomics* 15. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-478>

SUGUISAWA, L.; MATTOS, W. R. S.; OLIVEIRA, H. N.; SILVEIRA, A. C.; ARRIGONI, M. B.; SOUZA, A. A. 2006. Correlações simples entre as medidas de ultrassom e a composição da carcaça de bovinos jovens. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 35, 169-176.

STRANDÉN, I.; GARRICK, D. J. 2009. Technical note: Derivation of equivalent computing algorithms for genomic predictions and reliabilities of animal merit. *J. Dairy Sci.* 92, 2971–5. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1929>

TONUSSI, R. L.; SILVA, R. M. D. O.; MAGALHÃES, A. F. B.; ESPIGOLAN, R.; PERIPOLLI, E.; OLIVIERI, B. F.; et al. 2017. Application of single step genomic BLUP under different uncertain paternity scenarios using simulated data. *PLoS ONE* 12(9): e0181752. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181752>

VANRADEN, P. M.; VAN TASSELL, C. P.; WIGGANS, G. R.; SONSTEGARD, T. S.; SCHNABEL, R. D.; TAYLOR, J. F.; SCHENKEL, F. S. 2009. Invited review: Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. *J. Dairy Sci.* 92:16–24. doi:10.3168/jds.2008-1514.

VANRADEN, P. M.; TOOKER, M. E.; O'CONNELL, J. R.; COLE, J. B.; BICKHART, D. M. 2017. Selecting sequence variants to improve genomic predictions for dairy cattle. *Genet Sel Evol.* 49:32.

VITEZICA, Z. G.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; LEGARRA, A. 2011. **Bias in genomic predictions for populations under selection.** *Genet. Res. (Camb.)*, 93 (2011), p. 357-366.

WANG, H.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; MUIR, W. M. 2012. Genome-wide association mapping including phenotypes from relatives without genotypes. *Genet. Res. (Camb.)*. 94, 73–83. <https://doi.org/10.1017/s0016672312000274>

WIENTJES, Y. C.; VEERKAMP, R. F.; CALUS, M. P. 2015. Using selection index theory to estimate consistency of multi-locus linkage disequilibrium across populations. *BMC Genet.*; 16:87. doi: 10.1186/s12863-015-0252-6.

Xiang, R., Hayes, B.J., Vander Jagt, C.J. *et al.* Genome variants associated with RNA splicing variations in bovine are extensively shared between tissues. *BMC Genomics* **19**, 521 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12864-018-4902-8>

YOKOO, M. J. I.; WERNECK, J. N.; PEREIRA, M. C.; ALBUQUERQUE, G. A.; KOURY FILHO, W.; SAINZ, R. D.; LOBO, R. B.; ARAUJO, F. R. C. 2009. Correlações genéticas entre escores visuais e características de carcaça medidas por ultrassom em bovinos de corte. *Pesq. agropec. bras.*, Brasília, v.44, n.2, p.197-202.

ZHANG, Z.; LIU, J.; DING, X.; BIJMA, P.; DE KONING, D. J.; ZHANG, Q. 2010. Best linear unbiased prediction of genomic breeding values using a trait-specific marker-derived relationship matrix. *PLoS One* 5, 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012648>

ANEXOS

Anexo A. Resumo descritivo dos trabalhos da literatura ponderados nos diferentes modelos de predição de acordo com a característica avaliada.

CARACTERÍSTICAS	Nº DADOS	Nº GENOTIPADOS	RAÇA	AUTORES
P450				
Peso ao sobreano	127.535	5.064	Nelore	Terakado et al., 2017
Peso ao sobreano	4.095	397	Canchim	Buzanskas et al., 2014
Peso ao sobreano	68.583	5.091	Nelore	Oliveira, 2016
Peso ao sobreano	542.918	654	Nelore	Utsunomiya et al., 2013
Peso ao sobreano	194.628	423	Nelore	lung et al., 2018
Peso ao nascimento	8.255	728	Angus, Charolais e Hereford	Akanno et al., 2015
Peso ao sobreano	60.422	3.545	Hareford e Braford	Campos et al., 2019
Peso ao sobreano	3.996	744	Simental	Zhuang et al., 2020
AOL				
Área de olho de lombo	2.306	761	Nelore	Oliveira Silva et al., 2017
Área de olho de lombo	900	502	Nelore	Carvalho et al., 2019
Área de olho de lombo	1.749	1.569	Nelore	Junior et al., 2016
Área de olho de lombo	640	328	Nelore	Santana et al., 2015
Área de olho de lombo	9.358	1.436	Composto Montana	Grigoletto et al., 2020
Área de olho de lombo	11.448	3.984	Angus, Charolais, Kinsella Composite e Elora crossbred	Wang et al., 2020
MARB				
Marmoreio	898	502	Nelore	Carvalho et al., 2019
Marmoreio	1.875	1.633	Nelore	Magalhães et al., 2016
Marmoreio	3928	4059	Angus e Charolais	Wang et al., 2020
Marmoreio	1.972	1.436	Composto Montana	Grigoletto et al., 2020
EGS				
Espessura de gordura subcutânea	1.832	669	Nelore	Oliveira Silva et al., 2017
Espessura de gordura subcutânea	906	502	Nelore	Carvalho et al., 2019
Espessura de gordura subcutânea	740	795	Nelore	Espigolan, 2013
Espessura de gordura subcutânea	1.749	1.568	Nelore	Junior et al., 2016

Espessura de gordura subcutânea	640	328	Nelore	Santana et al., 2015
Espessura de gordura subcutânea	6.360.190	28.470	Gado Irlandês	Purfield et al., 2019
Espessura de gordura subcutânea	12.831	963	Nelore	Silva et al., 2018
Espessura de gordura subcutânea	987	396	Canchim	Mokry et al., 2013
Espessura de gordura subcutânea	5.768	1.436	Composto Montana	Grigoletto et al., 2020
EGP8				
Espessura de gordura da garupa	1.830	718	Nelore	Oliveira Silva et al., 2017
Espessura de gordura da garupa	640	328	Nelore	Santana et al., 2015
Espessura de gordura da garupa	12.814	963	Nelore	Silva et al., 2018
Espessura de gordura da garupa	7.996	1.436	Composto Montana	Grigoletto et al., 2020
Espessura de gordura da garupa	11.448	3.984	Angus, Charolais, Kinsella Composite e Elora crossbred	Wang et al., 2020

P450: peso ajustado aos 450 dias de idade; AOL: área de olho de lombo; MARB: marmoreio; EGS: espessura da gordura subcutânea; EGP8: espessura da gordura da garupa.

Anexo B. Gráficos de Manhattan da 1ª e 2ª iteração do ssGWAS, com as porcentagens de variância genética aditiva explicada por janelas de 10 SNPs para as características estudadas.

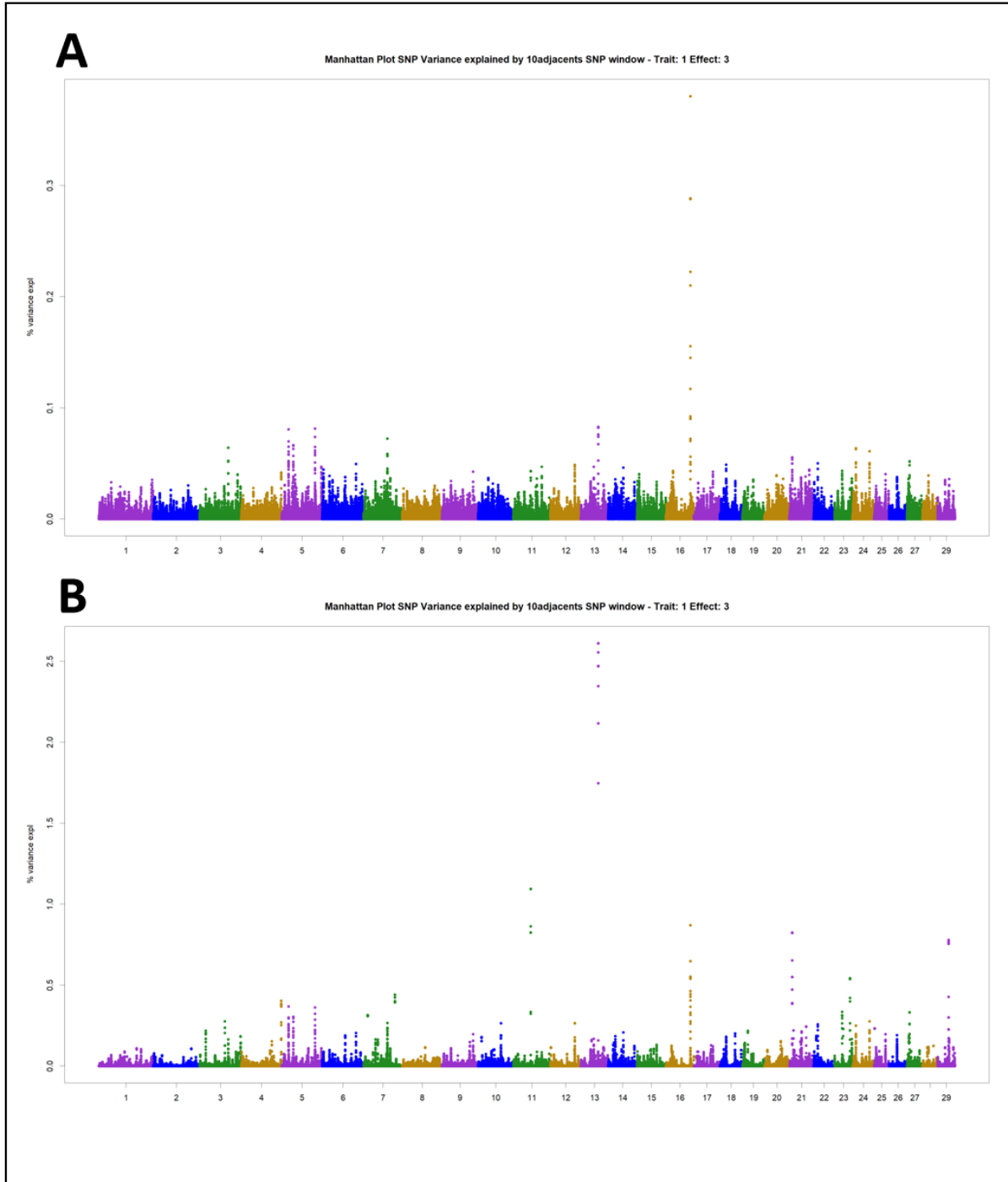


Figura 1. Gráficos de Manhattan da 1ª e 2ª iteração (A e B) do ssGWAS para peso ajustado aos 450 dias de vida (P450).

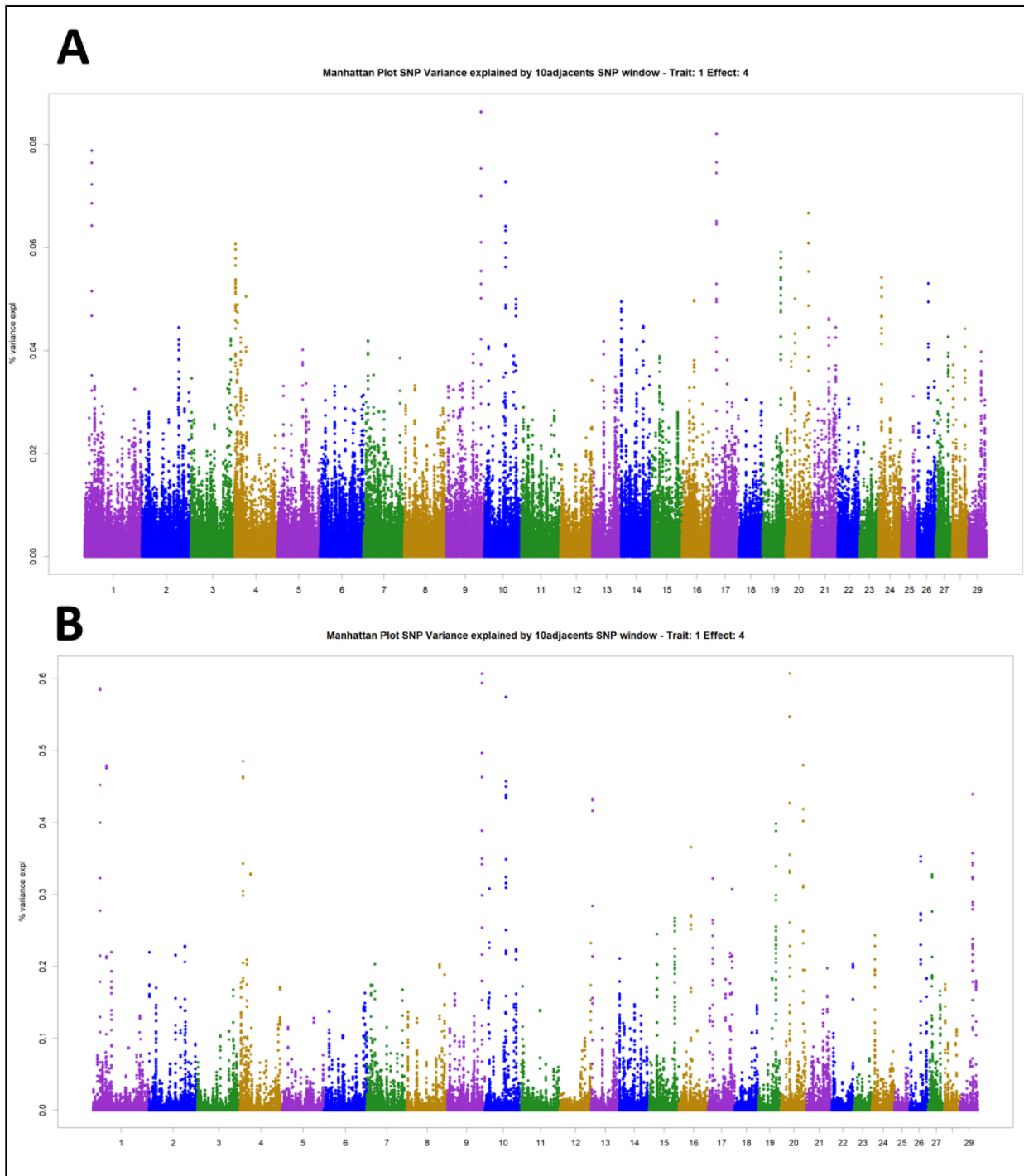


Figura 2. Gráficos de Manhattan da 1ª e 2ª iteração (A e B) do ssGWAS para área de olho de lombo (AOL).

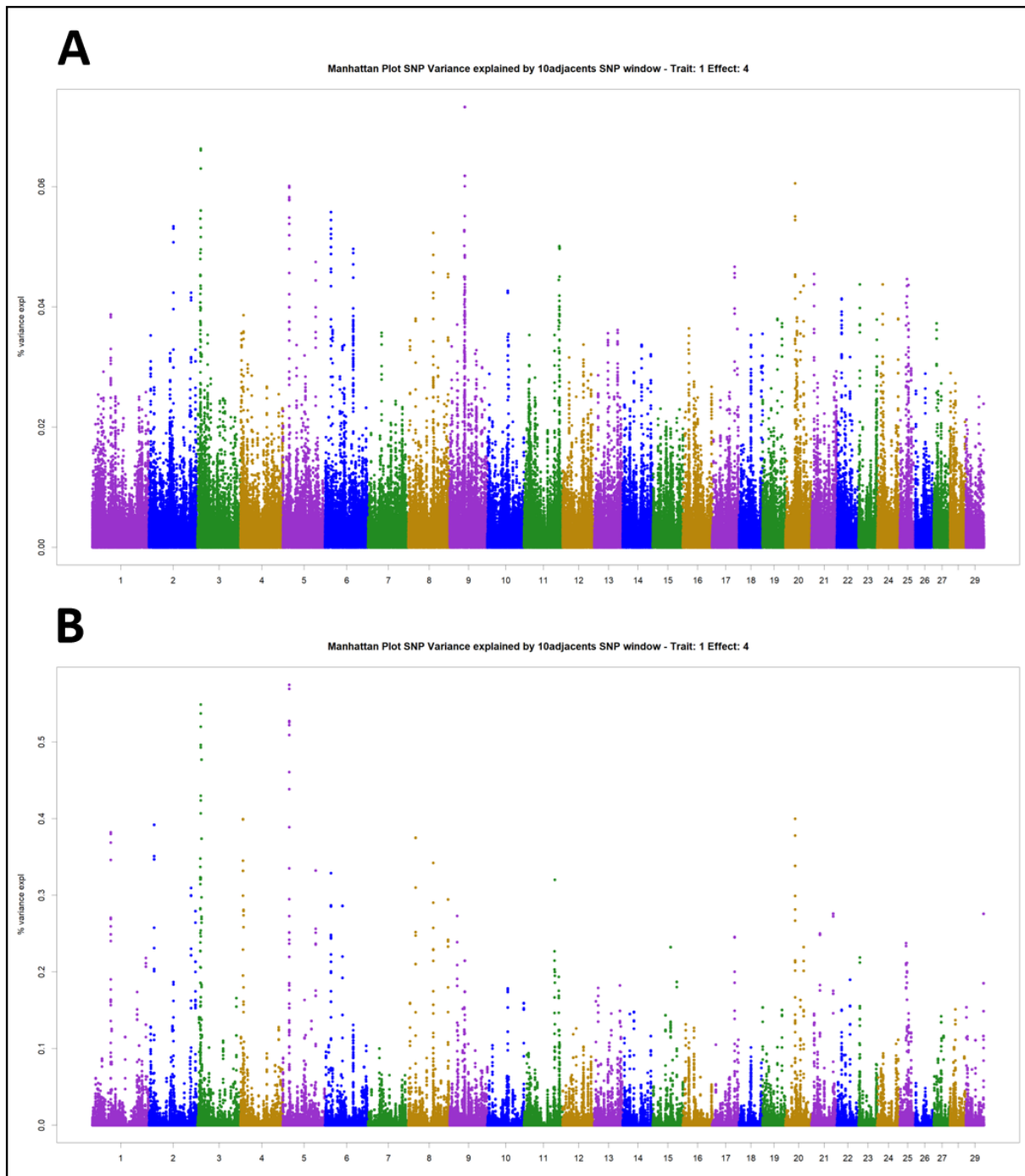


Figura 3. Gráficos de Manhattan da 1ª e 2ª iteração (A e B) do ssGWAS para marmoreio (MARB).

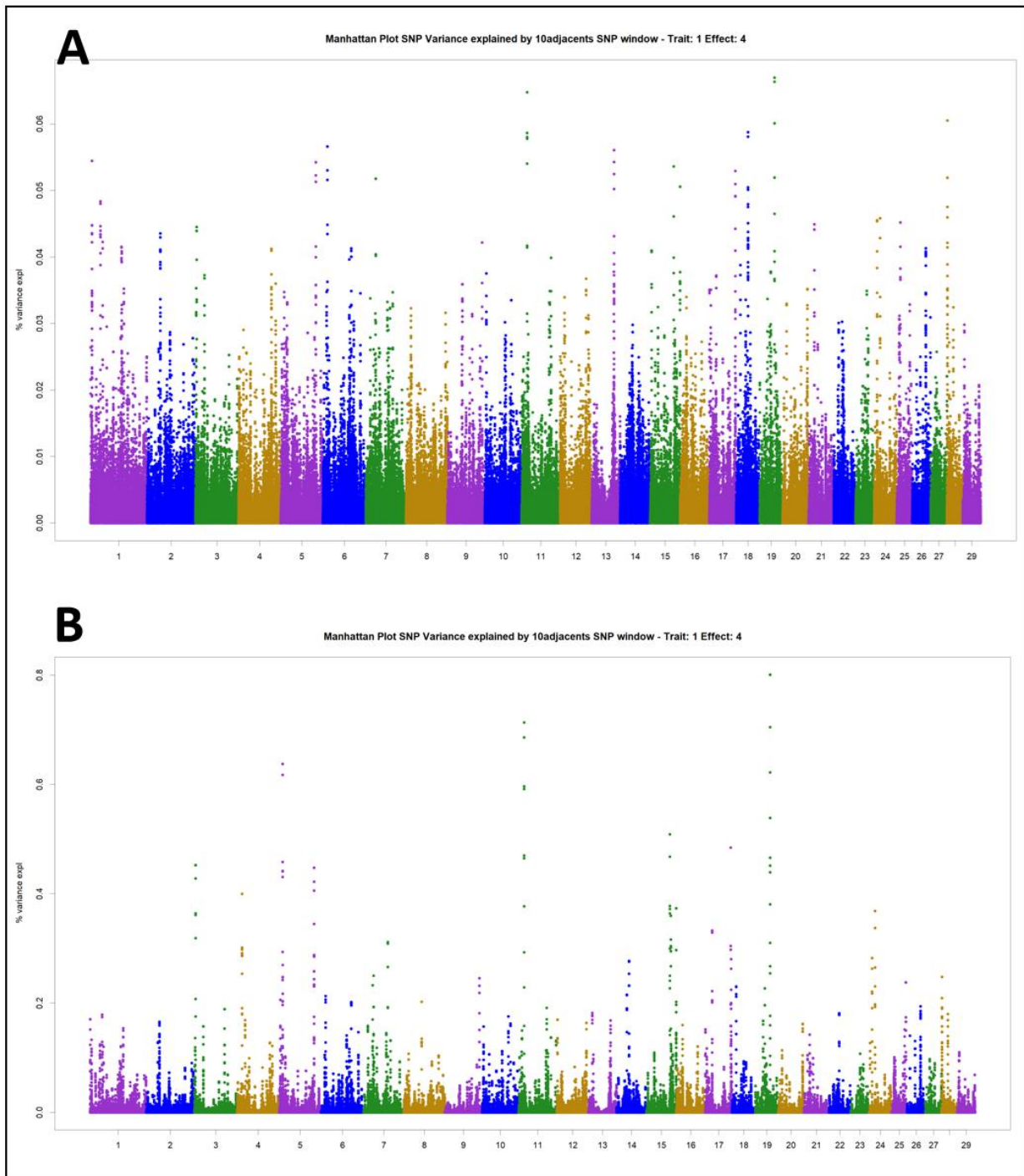


Figura 4. Gráficos de Manhattan da 1ª e 2ª iteração (A e B) do ssGWAS para espessura da gordura subcutânea (EGS).

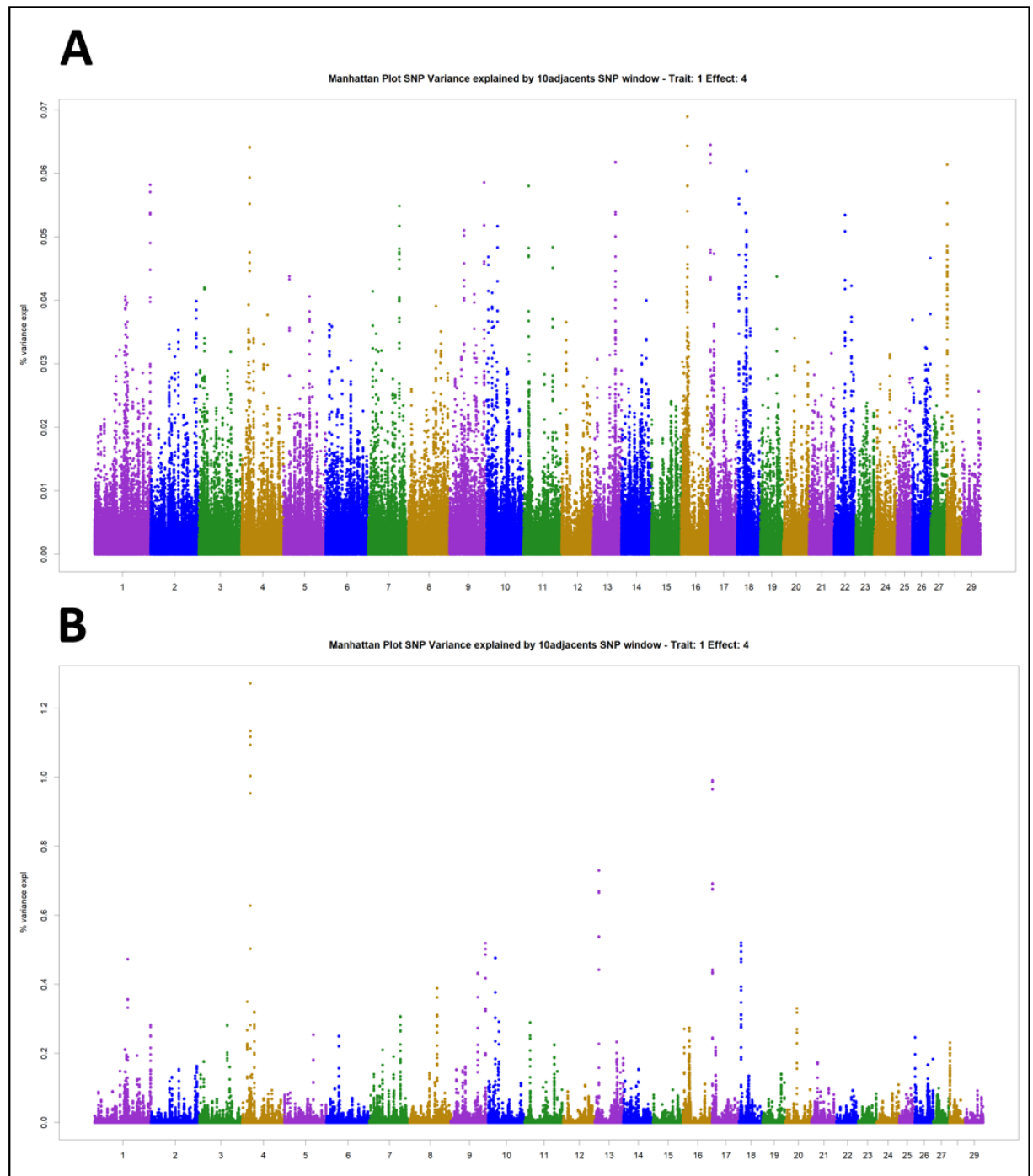


Figura 4. Gráficos de Manhattan da 1ª e 2ª iteração (A e B) do ssGWAS para espessura da gordura da garupa (EGP8).

Anexo C. Cromossomo (Chr) e posição (ARS-UCD1.2/bosTau9) dos QTLs da literatura ponderados nos diferentes modelos de predição de acordo com a característica avaliada.

AOL		EGS		EGP8		MARB		P450	
Chr	Posição (bp)	Chr	Posição (bp)	Chr	Posição (bp)	Chr	Posição (bp)	Chr	Posição (bp)
1	575178	1	49686709-49686709	1	575149	1	575669	1	575112
1	616548	1	153635967-153666555	1	575156	1	575775	1	575204
1	616614	1	131307880	1	575159	1	157526473	1	616563
1	6310604-6449104	1	575196	1	616514	2	77030	1	575097
1	4713375-5118156	1	157526473	1	616586	2	96082524-96725242	1	575199
1	96747618-96747618	1	27489183-27646252	1	157526458	5	113447	1	616547
2	76989	1	616580	2	33385123-33609413	5	31349253-32177734	1	616544
2	60690586	2	76994	2	34109808-34328519	5	68620356-69478777	1	616548
3	118043385-118059757	2	77004	2	50173468-50497926	5	76214455-77325534	1	616609
4	24583647	2	77007	2	105558282-105901115	6	60548	1	616606
5	68225886-68578791	2	77017	2	29948707-30390796	6	25609250-25621255	1	616610
5	73727053-74137382	2	77022	3	97086987-97106709	6	70773922-70782550	1	616608
6	60615	2	77072	4	6331923-6348410	7	130548	1	616547
6	60555	2	77096	5	20926864-21051470	7	130552	1	616544
6	60581	2	76987-76995	6	51505588-51825722	7	130556	1	616548
6	29332210	2	77088	6	53192415-53347783	7	130558	1	24782983
7	75477056-75905358	2	12741501	6	53737313-53958811	7	130567	1	157526485
7	82637414	2	120474731-120527325	7	75905358-75951128	10	535889	2	77081
7	80081894-80418694	2	61574417	7	106995504-107012176	10	44197	2	77056
8	213775	2	98750037-99098749	9	8231088-8387179	11	57745	2	84325
8	213859	2	118909782-118980178	10	7690918-7702429	12	46000	5	27115
8	54198009	2	12739825	10	81107657-81114674	12	22901497-23236520	5	27098
8	21464078-22375892	2	12739897	11	57806	13	224559	5	27183
10	5602819-5619560	3	13159887	13	69043555-69274361	13	221013	6	35561016
10	10745173-10756996	3	15758447	14	23200416-23428709	15	29763	8	213837
10	91935405-92556623	3	64490607-64490607	14	23527931-23815882	15	54775627-55624618	8	220516
12	11572549-11907874	4	52227792	14	7844432-8107746	15	24216319-24219946	8	59914967
13	221003	5	113448	15	56223647-56494306	16	1010977	10	44176
14	67484726-67497037	5	27121	15	56513282-56652187	16	1011001	10	44115
14	78302438-78447819	6	60549	16	167589	16	43778493-44690610	10	44153
15	75667350-76018456	6	60556	16	167593	16	167593	10	44150
15	76486658	6	31183799-31233466	18	60682096-61018825	16	168968	10	50508

16	168953	6	60543	18	65340963-65356544	17	22741	11	57726
16	167616	6	60554	19	10607091-11074283	17	31038	12	45627461-46010738
17	22730	6	106737	19	31050109-31333580	17	22731	12	43123990-43465674
17	22738	6	105780	20	16244924-16443723	18	30822	13	68028104
17	22782	7	76989526	20	60322962-60354250	18	711637	14	23700585
18	30849	7	76978639	23	3159017-3581582	18	711643	14	23827476
20	8315198	7	76903722	25	27736147	19	711507	14	22933624
20	35463200	7	102101165-102426950			19	711508	14	22994360
20	71448297	8	213815			21	14800548-15428801	14	21656145
20	71502380	8	60255818-60287874			23	50226	14	23815505-23815599
20	9518103-10184430	8	60297692-60318789			24	26435436-26477292	14	23542356-23546761
20	4458450	8	74041544			25	2252680-2891421	14	23867153-23883121
21	1963801	8	74000421			26	15589251	14	23475942-23502005
21	20860836-21170744	8	213799			26	15589268	14	23428506-23440999
21	53834580	8	93850758			28	980973	14	23390752-23391089
23	88642	8	74866634-75473452			28	34157181-34514922	14	23376149-23382045
23	33301724-33314712	8	85174059-85795538					14	23330541-23332546
24	12769949	8	213853					14	23299201-23300199
24	38958508	8	10296562					14	23293767-23293930
24	48402405-48614399	9	736409					14	23278330-23279575
25	27736114	9	39922663-40168396					14	23279020-23279086
26	15589268	9	95180677					14	23170047-23243964
26	17778908	9	11477501					14	51399378-52760875
28	985766	10	30528431					15	32448502
28	35606594	10	30416834					16	167589
29	255965	10	30511993					19	26224813
29	25152350-25474630	10	44115					19	26896413
		10	18149826					21	1963786
		10	28928522-28936817					25	27736176
		10	18167397					26	15589203
		10	41222156-41585648					28	985719
		10	54197891-54850894						
		11	57736						
		11	57807						
		11	26718985-27058934						
		11	70057177-70147953						
		11	42992943						
		11	65645049						
		12	10021608						

12	220997
13	224557
13	63384887-64395328
13	220967
13	20501234
13	32926018
14	21059236-21255179
14	22721059-22886422
14	23197858-23426105
14	23527931-23815882
15	29760-29763
15	29786-29787
15	29800
15	29802-29806
15	29807-29812
15	29776
15	1012633
16	167585
16	167592
16	1187076
16	59411723-59733104
16	1010978
16	1010981
16	1010990
16	1011003
16	1011022
17	22768
17	22759
17	22775
17	22771
17	31039
17	58908690-59269336

18	5235847-5520664
19	37336234
22	11001623-11026124
22	314605
22	314609
22	47628957-47653192
23	88623
23	6553719
24	16712980-17205464
25	27736123
25	27736166
25	42120143
26	152436
26	152445
26	15589225
26	15589259
26	15589219
28	985687
29	255969
29	255980
29	524835
29	524842
29	524845

P450: peso ajustado aos 450 dias de idade; AOL: área de olho de lombo; MARB: marmoreio; EGS: espessura da gordura subcutânea; EGP8: espessura da gordura da garupa.

Anexo D. Cromossomo (BTA) e posição (ARS-UCD1.2/bosTau9) dos QTLs em comum identificados no GWAS e na literatura de acordo com a característica avaliada.

CARACT.	LITERATURA		GWAS		
	BTA	Posição bp	BTA	Posição bp	Var%
P450	1	157526485	1	157964076 - 157984207	2,77
	14	21656145	14	21536397 - 21579222	2,80
	14	21656145	14	21600904 - 21613637	3,53
	14	22933624	14	22091051 - 22117576	7,15
	14	22994360	14	22923236 - 22953285	2,05
	14	23475942 - 23502005	14	23081092 - 23120678	1,85
	14	23170047 - 23243964	14	23183403 - 23217778	1,50
	14	23278330 - 23279575	14	23235075 - 23275286	2,90
	19	26224813	19	26124100 - 26152873	1,72
	19	26224813	19	26165092 - 26185670	5,26
	19	26224813	19	26195458 - 26227485	1,70
AOL	4	24583647	4	24519943 - 24561696	1,97
	5	68225886 - 68578791	5	68057922 - 68093199	1,55
	5	68225886 - 68578791	5	68256291 - 68264914	1,06
	5	73727053 - 74137382	5	73573294 - 73587467	4,63
	5	73727053 - 74137382	5	74636380 - 74675566	1,19
	7	75477056 - 75905358	7	75078386 - 75119443	2,10
	14	67484726 - 67497037	14	67520744 - 67537811	6,80
	20	8315198	20	8300813 - 8317589	1,74
	21	1963801	21	2044107 - 2106565	2,21
EGS	6	31183799 - 31233466	6	30925347 - 30962784	3,97
	11	70057177 - 70147953	11	71112472 - 71139456	1,80
	11	70057177 - 70147953	11	71189705 - 71212151	1,90
EGP8	1	575149	1	477977 - 601218	1,90
	5	20926864 - 21051470	5	20251865 - 20329038	1,12
	14	23200416 - 23428709	14	23264774 - 23313248	1,12
	15	56223647 - 56494306	15	56088849 - 56110268	9,47
	15	56223647 - 56494306	15	56242837 - 56302974	4,62
	15	56513282 - 56652187	15	56316978 - 56391743	1,78
	15	56513282 - 56652187	15	56446307 - 56470109	2,20
MARB	1	157526473	1	157344324 - 157359040	3,01
	1	157526473	1	157665979 - 157699483	1,79
	5	68620356 - 69478777	5	68506311 - 68538855	2,66
	5	68620356 - 69478777	5	68558103 - 68583681	3,57
	5	76214455 - 77325534	5	76926113 - 76966520	4,00
	15	24216319 - 24219946	15	24093761 - 24103624	4,77
	28	980973	28	1257428 - 1275846	2,23
	28	34157181 - 34514922	28	34195342 - 34237380	2,94

P450: peso ajustado aos 450 dias de idade; AOL: área de olho de lombo; MARB: marmoreio; EGS: espessura da gordura subcutânea; EGP8: espessura da gordura da garupa.