UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

PREDIÇÃO GENÔMICA PARA O PESO AO SOBREANO VIA NORMA DE REAÇÃO EM BOVINOS DE CORTE

Daniele Portela de Oliveira

Zootecnista

2016

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

PREDIÇÃO GENÔMICA PARA O PESO AO SOBREANO VIA NORMA DE REAÇÃO EM BOVINOS DE CORTE

Daniele Portela de Oliveira

Orientador: Prof. Dr. Humberto Tonhati

Coorientador: Dr. Rusbel Raul Aspilcueta Borquis

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

2016

Oliveira, Daniele Portela de
O48p Predição genômica para o peso ao sobreano via norma de reação em bovinos de corte / Daniele Portela de Oliveira. – – Jaboticabal, 2016
xii, 51 p. : il. ; 28 cm

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2016
Orientador: Humberto Tonhati
Banca examinadora: Rusbel Raul Aspilcueta Borquis, Danísio Prado Munari, Henrique Nunes de Oliveira, Newton Tamassia Pegolo, Francisco Ribeiro de Araujo Neto
Bibliografia

1. Peso. 2. Seleção. 3. Bovinos. 4. Genômica. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 636.082.23:636.2

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

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: PREDIÇÃO GENÔMICA PARA O PESO AO SOBREANO VIA NORMA DE REAÇÃO EM BOVINOS DE CORTE

AUTORA: DANIELE PORTELA DE OLIVEIRA
ORIENTADOR: HUMBERTO TONHATI

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. RÚSBEL RAÚL ASPILCUETA BORQUIS

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em ZOOTECNIA, Área: ZOOTECNIA, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. RUSBEL RAUL ASPILCUETA BORQUIS
Universidade Federal da Grande Dourados / Dourados/MS

Prof. Dr. NEWTON TAMASSIA PEGOLO
Instituto Federal de São Paulo / Campus de Avaré / Avaré/SP

Prof. Dr. FRANCISCO RIBEIRO DE ARAUJO NETO
Instituto Federal Goiano / Rio Verde / GO

Prof. Dr. DANISIO PRADO MUNARI
Departamento de Ciências Exatas / Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias de Jaboticabal

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

Jaboticabal, 11 de janeiro de 2016

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Daniele Portela de Oliveira, nascida em Aquidauana – MS, no dia 15 de dezembro de 1987, filha de Zilda Portela de Oliveira e Admiel José de Oliveira (in memorian). Zootecnista formada pela Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul, câmpus de Aquidauana, em dezembro de 2009. Em fevereiro de 2010, iniciou o curso de Mestrado, no Programa de Pós-graduação em Zootecnia na Universidade Estadual de Maringá, campus de Maringá – PR. Durante o curso, foi bolsista do CNPq e desenvolveu atividades relacionadas com Melhoramento de ovinos pantaneiros sob orientação do Prof. Dr. Elias Nunes Martins, obtendo o título de Mestre em Fevereiro de 2012. Em março de 2012, iniciou o curso de Doutorado no Programa de Pós-graduação em Zootecnia na Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, câmpus de Jaboticabal, como bolsista CNPq, sob orientação do Prof. Dr. Humberto Tonhati. Realizou estágio de Doutorado Sanduíche sob orientação do Prof. Dr. Ignacy Misztal, na University of Georgia – EUA, no período de fevereiro de 2014 à Janeiro de 2015, e submeteu-se à defesa de tese em 11 de janeiro de 2016.

DEDICO

Ao meu tio, Felipe Portela, e a minha avó, Ervina Rosa Portela

OFEREÇO

Aos meus pais, Zilda Portela, e a memória do meu pai, Admiel J. de Oliveira

“Se não puder voar, corra. Se não puder correr, ande. Se não puder andar, rasteje, mas continue em frente de qualquer jeito.”

Martin Luther King

“Quando você perceber que, para produzir, precisa obter a autorização de quem não produz nada; Quando comprovar que o dinheiro flui para quem negocia não com bens, mas com favores; Quando perceber que muitos ficam ricos pelo suborno e por influência, mais que pelo trabalho, e que as leis não nos protegem deles, mas, pelo contrário, são eles que estão protegidos de você; Quando perceber que a corrupção é recompensada, e a honestidade se converte em auto sacrifício; Então poderá afirmar, sem temor de errar, que sua sociedade está condenada”

Ayn Rand, 1920

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela bolsa de doutorado.

Ao PDSE - CAPES – Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

À Gensys e aos programas de melhoramento DeltaGen e Paint. por fornecerem os dados.

A Deus, por me dar sabedoria nos momentos de tomadas de decisão.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Humberto Tonhati.

A Profª. Drª. Lucia Galvão de Albuquerque pela oportunidade de trabalhar no projeto temático

Aos colegas da pós-graduação em Zootecnia e Genética e Melhoramento Animal.

Aos amigos que auxiliaram no desenvolvimento desse trabalho, Francisco Araujo Neto, Daniel Jordan, Daniela Lino, Naudin Hurtado e ao meu co-orientador, Rusbel Raul Aspilcueta Borquis.

Aos amigos, Camila Barros, Fer Tanamati, Diercles Cardoso, Enrique, Túlio Goes, Gregório Camargo, Daiane Becker e Rafael Medeiros, pela amizade durante os quatros anos de doutorado.

Ao Programa de Pós-graduação em Zootecnia da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP, pela oportunidade de realizar esta etapa da profissão que escolhi.

Aos professores e funcionários do Departamento de Zootecnia e Ciências Exatas da FCAV/Unesp Jaboticabal.

Aos pesquisadores, Dr. Ignacy Misztal, Dr. Shogo Tsuruta, Drª Daniela Lino, Dr. Breno Fragomeni, Dr. Yutaka Massuda do Departamento de Melhoramento Genético da Universidade da Georgia nos Estados Unidos, pelos ensinamentos, onde passei um ano do doutorado sanduíche.

Aos membros da banca de qualificação, Dr. Henrique Nunes de Oliveira, Dr. Fernando Baldi, Dr. Danísio Prado Munari e Dra Sandra Aidar de Queiroz pelas sugestões que contribuíram para aprimorar este trabalho.

Aos membros da banca examinadora, Dr. Henrique Nunes de Oliveira, Dr. Danísio Prado Munari, Dr. Newton Tamassia Pegolo e Dr. Francisco Ribeiro de Araujo Neto pelas sugestões para melhorar o trabalho.

A minha mãe, Zilda, seu esposo Gilberto, meus avós, Davi e Ervina, meu Tio Felipe e meu irmão David pelo suporte familiar durante a pós-graduação.

Aos meus amigos Alex, Stefânia e meu afilhado David pelo amor e carinho a mim dedicados independente da distância.

Ao João Paulo e sua família, pelo apoio dado durante os meses que fiquei em Athens durante o doutorado sanduíche.

Aos meus familiares pelo carinho e compreensão sempre dispensados nos momentos mais difíceis e por entenderem que, mesmo estando tanto tempo longe, eu não deixei de amá-los.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1. Considerações gerais..... 1
1. Introdução..... 1
2. Revisão de Literatura..... 2
Seleção genômica ampla..... 2
Associação genômica ampla..... 5
3. Objetivos..... 7
Geral..... 7
Específicos..... 7
4. Referências..... 8
CAPÍTULO 2. Interação genótipo-ambiente para o peso ao sobreano em bovinos Nelore, via norma de reação genômica..... 12
1. Introdução..... 14
2. Materiais e Métodos..... 15
3. Resultados e Discussão..... 20
4. Conclusões..... 25
5. Referências..... 26
CAPÍTULO 3. Norma de reação para o peso ao sobreano via matriz de parentesco pelo pedigree e matriz H..... 28
1. Introdução..... 30
2. Materiais e Métodos..... 31
3. Resultados e Discussão..... 36
4. Conclusões..... 45
5. Referências..... 46
CAPÍTULO 4. Implicações..... 50

PREDIÇÃO GENÔMICA PARA O PESO AO SOBREANO VIA NORMA DE REAÇÃO EM BOVINOS DE CORTE

RESUMO – A expansão dos programas de melhoramento de gado de corte buscam animais com maior peso ao abate em idades mais jovens associados a diversidade de climas aumentou o interesse por estudos com interação genótipo ambiente (G x A). Uma alternativa para identificar animais de maior potencial genético em idade jovens é a inclusão das informações genômicas nas avaliações genéticas. Com este trabalho objetivou-se analisar modelos de normas de reação com a inclusão da informação genômica por meio da matriz de relacionamento com pedigree e genótipos e identificar regiões genômicas associadas com o peso ao sobreano. Foram utilizados registros de peso de bovinos da raça Nelore com aproximadamente 520 dias de idade. Foram genotipados 5.091 animais com um painel de 777.962 SNPs (Illumina BovineHD Beadchip). As estimativas dos componentes de variância foram obtidas pela máxima verossimilhança restrita para os modelos com a matriz $\mathbf{A}^{-1}$ e $\mathbf{H}^{-1}$. Para comparar a habilidade de predição dos métodos no gradiente ambiental (GA) foram calculadas: a correlação entre o valor genômico (GEBV) e o fenótipo predito; a correlação foi dividida pela raiz quadrada da herdabilidade referente ao GA. A população de validação foi composta por animais nascidos entre 2009 e 2011. Os resultados das análises de associação genômica ampla foram apresentados com base na proporção de variância explicada em janelas de 200 SNPs adjacentes, e foram consideradas as duas janelas de maior valor. No Capítulo 2, os GAs foram considerados por fazenda e ano de nascimento dos animais. Os resultados para os parâmetros genéticos indicam que houve G x A, e que o modelo com a matriz H foi, em média, 19% superior ao modelo com a matriz A. Os cromossomos 14 e 27 se destacaram nos GAs. No capítulo 3, foi utilizado um processo iterativo proposto na literatura na definição dos GA. Os resultados dos componentes de variância para o intercepto e a inclinação foram semelhantes nos dois modelos. Entre os genes identificados para a inclinação da curva o gene CSMD3 se destacou, pois já foi identificado em bovinos com características de crescimento.

Palavras-chave: bovinos, genoma, seleção, sobreano

GENOMIC PREDICTION OF YEARLING WEIGHT WITH REACTION NORM IN BEEF CATTLE

Abstract: The growing of beef cattle breeding programs and the demand for animals for slaughter at young ages related with variety of climates conduced researches in genotype environmental interaction (GxE). The way to choose the top animals in young ages is include the genomic information on genetic evaluations. The aim of this study was to examine reaction norm models with genomic information by the relationship matrix with pedigree plus genotypes and looking for related genes with the yearling weight. The yearling weights from Nellore animals with about 520 days of age were used. A total of 5.091 animals were genotyped with a panel of 777,962 SNPs (IlluminaBovineHDBeadchip). The variance components were estimated through restricted maximum likelihood with $\mathbf{A}^{-1}$ and $\mathbf{H}^{-1}$ matrix. To compare the predictive ability of the methods, the following procedures were used: correlation between the genomic values (GEBV) and the predicted phenotypes and the correlation value divided by the square root of the heritability for each GA. Genotyped animals born between 2009 and 2011 were the test population. The results of the genome association analysis (GWAS) have been presented based on the proportion of variance explained by windows of 200 adjacent SNPs; and the top of two windows were studied. In chapter 2 the environmental gradients (EG) were composed by farm and birth age effects. Estimates of genetic parameters suggest the GxE; and the model with H matrix was 19% higher compared with the model with only pedigree on relationship matrix. Chromosomes 14 and 27 were the most important on the EG. In chapter 3 the EG were based on iterative process proposed in prior researches. The results of variance components for intercept and slope were almost the same for both models. The CSDM3 was the most important gene identified on reaction norm slope, because it was found in beef cattle before.

Keywords: cattle, genome, selection, yearling

CAPÍTULO 1. Considerações gerais

1. Introdução

A atividade pecuária no Brasil é fundamental, pois representa o segundo maior rebanho comercial de bovinos do mundo, composto por 212 milhões de cabeças, com média mensal de dois milhões de animais abatidos, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2015), sendo grande parte criados em sistemas de pastagens (Ferraz; Felício, 2010). Entretanto, o Brasil não apresenta um sistema padrão de exploração de gado bovino em todo o seu território e a diversidade de sistemas de exploração está, em grande parte, ligada às diferenças de fatores climáticos, econômicos e históricos e à disponibilidade de recursos naturais que influenciam a produção animal (Arruda; Suggai, 1994).

Das características econômicas em bovinos, o peso ao sobreano tem grande importância por ser a última medida, antes do abate ou venda, pela maioria dos criadores de rebanhos de seleção. O peso ao sobreano, por ser uma característica pouco influenciada pelos efeitos maternos, representa melhor o ambiente de criação e os genes de efeito direto do animal (Diaz et al., 2011). A expressão fenotípica das características de importância econômica é influenciada pela composição genética do animal e pelo ambiente onde este se encontra (Paula et al., 2009).

Um aspecto a ser considerado nos programas de melhoramento genético é se a seleção dos animais praticada em determinado ambiente resultará também em progresso genético em outro tipo de ambiente, pois a interação genótipo-ambiente (G x A) pode provocar alterações nas variações genéticas e fenotípicas, o que resulta em mudanças nas estimativas dos parâmetros genéticos, dependendo do ambiente. A G x A existe quando o mérito relativo de dois ou mais genótipos é dependente do ambiente no qual são comparados, ou quando um genótipo é melhor que os demais em um ambiente e não no outro (Falconer; Mackay, 1996).

Nos últimos anos como consequência da expansão territorial agrícola no país, a pecuária de corte tem sido deslocada para regiões climáticas com menores recursos para a continuidade da boa produção. Portanto, estudos que avaliem o desempenho de genótipos em diferentes regiões agroecológicas do país e, uma vez

que no Brasil existe grande variabilidade climática nas diferentes regiões, é de extrema importância a investigação da ocorrência da G x A sobre o desempenho dos animais.

Por meio dos modelos de norma de reação é possível verificar a expressão fenotípica de um genótipo como um valor contínuo do ambiente (Kolmodin et al., 2002). Quando há uma mudança gradativa ao longo do ambiente, a abordagem de norma de reação é apropriada (de Jong, 1995). Genótipos plásticos são conhecidos por fenótipos altamente variáveis em ambientes, ao passo que genótipos robustos ou estáveis são conhecidos por fenótipos relativamente constantes nos ambientes (de Jong; Bijma, 2002).

Alguns autores sugerem que os modelos de normas de reação permitem descrever as características de forma contínua num gradiente ambiental, pois com muitas observações, poucos parâmetros precisam ser estimados (Meyer; Hill, 1997). Com este benefício, a predição da resposta à seleção é mais acurada devido aos componentes de variâncias serem estimados, também, com mais confiança e pelas respostas diretas e correlacionadas de todos os pontos ao longo da trajetória (Komoldin, 2003). Pégolo et al., (2009), Cardoso et al., (2011) e Ambrosini et al., (2014) aplicaram o estudo de normas de reação e verificaram a existência de interação G x A em bovinos no Brasil.

2. Revisão de Literatura

Seleção genômica ampla

A seleção genômica ampla (em inglês, *genome wide selection,* GWS), proposta por Meuwissen et al., (2001), é um método que une as ferramentas da genética quantitativa e as tecnologias genômicas em uso no melhoramento, propiciando grande avanço nos sistemas de avaliação genética. Esta ferramenta baseia-se na utilização de um grande conjunto de marcadores moleculares espalhados por todo o genoma, de maneira que os locos de características quantitativas (em inglês, *quantitative trait locus,* QTL) são associados às características de interesse com alto desequilíbrio de ligação com alguns

marcadores.

Segundo Hayes et al., (2009) a soma de todos os efeitos dos polimorfismos de nucleotídeo simples (em inglês, *single nucleotídeo polimorphism*, SNP) seria um bom preditor do mérito genético dos candidatos à seleção. A grande maioria desses marcadores não tem grande variância com relação à variação da característica - apenas uma proporção muito pequena deles está dentro de genes ou de sequências regulatórias (Hayes; Goddard, 2010). A GWS enfatiza a predição simultânea dos efeitos genéticos de milhares de marcadores de DNA, possibilitando capturar os efeitos da maioria dos locos e explicar a variação genética do caráter quantitativo.

O método de predição do mérito genético dos animais pela GWS envolve uma equação de predição, que primeiramente, deriva de uma população de referência, em que os animais tenham informações de fenótipo e genótipo. Esse método envolve três etapas: estimação e validação do modelo de predição; predição dos valores genéticos dos candidatos à seleção; e seleção dos genótipos baseada nas predições (Usai et al., 2009). As estimativas dos efeitos são utilizadas para predizer os valores genômicos de animais da população de validação, que tem informação genotípica e podem ou não possuir registro.

O uso dos SNPs na G x A permite acessar os genótipos, ou genes afetados pelas mudanças ambientais melhorando a predição genômica do desempenho dos filhos de touros, em determinado nível ambiental ou sistema de produção (Lillehamer et al., 2009). O modelo de regressão aleatória tem sido utilizado para descrever as G x A (Kolmodin et al., 2002). O efeito da interação gene ambiente que pode incluir a procura por um QTL modelando o efeito do gene em função de uma variável contínua foi proposto por Lillehamer et al., (2007). Kolmodin et al., (2002) sugeriram o uso do nível de produção como variável ambiental capaz de captar a complexidade ambiental constituída por vários componentes ambientais.

Silva et al., (2014) utilizaram rebanho-ano-estação de nascimento como variáveis ambientais para estudo das diferenças ambientais na característica tamanho de leitegada em suínos, num modelo considerando as informações de fenótipo, genótipo e pedigree em estudos de seleção genômica ampla. Os interceptos e os coeficientes angulares foram estimados com a matriz **A** (pedigree) e pela matriz de relacionamento **G** (genótipos), em que não foi observada diferença

considerável entre os parâmetros genéticos (Silva et al., 2014). Houve melhora nas estimativas dos valores genômicos com a inclusão da informação genômica (Silva et al., 2014; Tiezi et al., 2015).

Para a realização das análises anteriormente citadas é necessário que todos os animais sejam genotipados. Como nem todos animais com fenótipo tem informação genotípica disponível, uma alternativa de predição foi proposta por Misztal et al., (2009) e Aguilar et al., (2010), que integra as informações de pedigree, fenótipo e genótipo em único passo (em inglês single-step, ssGBLUP). No ssGBLUP, a matriz de parentesco baseada no pedigree (**A**) e a matriz genômica baseada na informação genômica (**G**) são combinadas em uma única matriz **H** (Legarra et al., 2009). A avaliação genética em único passo fornece predições mais acuradas e leva em consideração a estrutura de pedigree da população (Aguilar et al., 2010).

O método single-step é de simples execução e aplicável a modelos complexos. Além de utilizar o fenótipo como variável dependente para predizer o valor genômico, utiliza o fenótipo observado dos animais não genotipados (Misztal et al., 2013). A contribuição das informações vindas de touros e vacas genotipados são corretamente ponderadas, evitando dupla contagem, tanto das contribuições devido ao parentesco como das informações dos próprios registros (Lourenco et al., 2015). A contribuição dos valores genômicos (GEBV) comparada ao modelo sem o uso da informação dos marcadores moleculares é calculada pela acurácia.

A acurácia do modelo GWS é determinada por meio da correlação entre as estimativas de GEBV e os valores genéticos (EBV) obtidos via animais fenotipados. Para verificar a acurácia da seleção genômica, geralmente, é empregada uma abordagem de validação cruzada por meio de uma população com informação fenotípica e genotípica. Assim, uma parte da população de estimação ou de validação, dependendo da estratégia de validação, é removida do modelo de GWS (Lee et al., 2008). Como o subconjunto de validação não foi envolvido na predição dos efeitos dos alelos ou haplótipos, os erros em EBV e GEBV são independentes, sendo toda correlação entre estes valores, de natureza genética e equivale à capacidade preditiva ($ryŷ$) de GWS em estimar os fenótipos, podendo ser estimada pela própria acurácia seletiva ($rgĝ$) multiplicada pela raiz quadrada da herdabilidade

individual (h^2), isto é; $ryy\hat{} = rgg\hat{} * h$. Na estimação da própria acurácia a seguinte expressão deve ser utilizada: $rgg\hat{} = ryy\hat{} / h$, quando são usados valores fenotípicos brutos para cálculo da correlação (Resende, 2008).

Associação genômica ampla

Os estudos de associação genômica ampla (em inglês, genome wide association study, GWAS) combinam as informações de genótipos, fenótipos e de pedigree dos indivíduos para identificar regiões do genoma que influenciam características de interesse. A GWAS pode ser definida pelo uso de painéis densos de SNPs, para verificar se as variações genéticas observadas em determinada população, ou raça, são associadas a uma característica de importância econômica (Hirschhorn; Daly, 2005; Frazer et al., 2009). Várias raças bovinas, de origem zebuína, têm sido utilizadas em estudos de GWAS com características produtivas (Lee et al., 2013; Saatchi et al., 2014; Utsunomiya et al., 2014; Santana et al., 2014; Camargo et al., 2015).

Estudos na área de genética molecular possibilitaram a identificação de regiões genômicas associadas com o peso dos animais. Relacionado ao peso corporal (Santana et al., 2015) associaram o ganho de peso com os cromossomos 2, 8, 12 e 17, regiões associadas com controle muscular e estresse oxidativo. Para o peso ao sobreano, os cromossomos 7, 22, 25 e 27 foram associados com o gene candidato CLEC3B - C-type lectin domain family 3 member B, atuando na mineralização óssea em bovinos da raça Canchim (Buzanskas et al., 2014).

A inclusão da informação genômica nas análises de G x A é vantajosa quando variáveis geográficas, clima e manejo são incluídas no modelo (Tiezzi et al., 2015). A investigação da similaridade dos SNP associados à característica no gradiente ambiental permite a identificação de regiões genômicas expressas, ou não, em diferentes condições ambientais (Silva et al., 2014). O estudo dessas regiões pode ser de grande interesse porque possibilita a seleção conjunta para alta produção e baixa sensibilidade ambiental. Alguns genes podem afetar a sensibilidade ambiental sem afetar a produção podendo ser adequados na seleção da característica. Os genes mais promissores na seleção assistida por marcadores

seriam aqueles com correlação negativa entre a população média e a sensibilidade ambiental. Os alelos devem ter efeitos positivos na produção, não apenas com o ambiente médio, mas no gradiente ambiental (Lillehammer et al., 2009).

3. Objetivos

Geral

Avaliar a importância da interação genótipo x ambiente em modelos de normas de reação linear, a partir de valores genômicos, visando a seleção genômica para o peso ao sobreano de animais da raça Nelore, bem como o estudo de regiões genômicas de maior variância no gradiente ambiental.

Específicos

1) Estimar os parâmetros genéticos nos gradientes ambientais por meio da matriz de parentesco pelo pedigree ($\mathbf{A}^{-1}$) e pela matriz de parentesco que combina pedigree e marcadores moleculares ($\mathbf{H}^{-1}$);
2) Investigar o impacto da interação genótipo-ambiente por meio das estimativas de correlações genéticas entre os ambientes nos modelos de norma de reação;
3) Verificar a habilidade de predição dos métodos de predição de parâmetros genéticos.
4) Estudar as regiões genômicas associadas ao gradiente ambiental e com o parâmetro da interação genótipo-ambiente da norma de reação.

4. Referências

AGUILAR, I., I. MISZTAL, D. L. JOHNSON, A. LEGARRA, S. TSURUTA, AND T. J. LAWLOR. A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of Dairy Science**, v.93, p.743:752. 2010.

AMBROSINI, D. P., CARNEIRO, P. L. S., BRACCINI NETO, J., MARTINS FILHO, R., AMARAL, R. S., CARDOSO, F. F., MALHADO, C. H. M. Reaction norms models in the adjusted weight at 550 days of age for Polled Nellore cattle in Northeast Brazil. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.43, n.7, p.351-357, 2014.

ARRUDA, Z. J.; SUGAI, Y. **Regionalização da pecuária bovina no Brasil**. Campo Grande: Ed. EMBRAPA-CNPGC, 1994. 144 p.

BUZANSKAS, M.E. , GROSSI, D.A., VENTURA, R.V., SCHENKEL, F.S., SARGOLZAEI, M., MEIRELLES, S. L. C., MOKRY, F. B., HIGA, R.H., MUDADU, M.A., SILVA, M. V. G. B., NICIURA, S. C. M., TORRES JUNIOR, R. A. A., ALENCAR, M.M., REGITANO, L. C. A, MUNARI, D.P. Genome-Wide Association for Growth Traits in Canchim Beef Cattle. **Plos One**, v.9, n. 4. 2014. Disponível em: DOI: 10.1371/journal.pone.0094802

CAMARGO, G. M. F., PORTO-NETO, L.R., KELLY, M.J., BUNCH, R.J., MCWILLIAM, S.M., TONHATI, H., LEHNERT, S. A., FORTES, M.R.S., MOORE, S.S. Non-synonymous mutations mapped to chromosome X associated with andrological and growth traits in beef cattle. **BMC Genomics**, v.16, n. 384. 2015. Disponível em: doi:10.1186/s12864-015-1595-0.

de JONG G.; BIJMA P. Selection and phenotypic plasticity in evolutionary biology and animal b reeding. **Livestook Production Science,** v.78, p.195-214, 2002.

de JONG, G. Phenotypic plasticity as a product of selection in a variable environment. **The American Naturalist**, v.145, p. 493-512, 1995.

DIAZ, I.P.S.; OLIVEIRA, H.N.O.; BEZERRA, L.A.F.; LÔBO, R.B.; Genotype by environment interaction in Nelore cattlefrom five Brazilian states. **Genetics and Molecular Biology,** v. 34, n. 3. p. 435-442. 2011.

FALCONER, D. S.; MACKAY, T. F. C. **Introduction to quantitative genetics.** 4.ed. Edinburg: Longman, 1996. 464p.

FERRAZ, J. B. S.; FELÍCIO, P. E. D. Production systems - an example from Brazil. **Meat Science**, v.84, n.2, p. 238-243, fev. 2010.

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

HAYES, B. J.; BOWMAN, P. J.; CHAMBERLAIN, A. J.; GODDARD, M. E. Invited review: Genomic selection in dairy cattle: progress and challenges. **Journal of Dairy Science,** Champaign, v.92, n.2, p. 433-443, 2009.

HAYES, B.; GODDARD, M. Genome-wide association and genomic selection in animal breeding. **Genome,** Ottawa, v.53, p. 876–883, 2010.

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

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2015.

KOLMODIN, R.E.; STRANDBERG, E., MADSEN, P., JENSEN, J.; JORJANI, H. Genotype by environment interaction in Nordic dairy cattle studied using reaction norms. **Acta Agriculturae Scandinavica, Section A - Animal Science**, v.52, p.11-24. 2002.

KOLMODIN, R. **Reaction norms for the study of genotype by environment interaction in animal breeding.** 2003. 35f. Tese (Doutorado) – Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, 2003.

LEE, S.H.; CHOI, B. H.; LIM, D.; GONDRO, C.; CHO, Y.M.; DANG, C.G.; SHARMA, A.; JANG, G.W.; LEE, K.T.; YOON, D.; YEON, S. H.; YANG, B. S.; KANG, H.S.; HONG, S.K. Genome-Wide Association Study Identifies Major Loci for Carcass Weight on BTA14 in Hanwoo (Korean Cattle). **Plos One**, v. 8, n. 10. 2013. Disponível em: doi:10.1371/journal.pone.0074677.

LEGARRA, A.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I. A relationship matrix including full pedigree and genomic information. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v.92, p. 4656–4663, 2009.

LILLEHAMER, M., HAYES, B.J., MEUWISSEN, T.H.E., GODDARD, M.E. Gene by environment interactions for production traits in Australian dairy cattle. **Journal of Dairy Science**, v.92, p.4008-4017. 2009.

LILLEHAMER, M., ODEGARD J., MEUWISSEN T.H.E. Random regression models for detection of gene by environment interaction. **Genetics Selection Evolution**, v. 39, p. 105–121. 2007.

LOURENCO, D. A. L.; TSURUTA, S.; FRAGOMENI, B. O.; MASUDA, Y.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; BERTRAND, J. K.; AMEN, T. S.; WANG, L.; MOSER, D. W.; MISZTAL, I. Genetic evaluation using single-step genomic best linear unbiased predictor in American Angus. **Journal of Animal Science,** v. 93, 2015. Disponível em: <doi:10.2527/jas2014-8836>.

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

MEYER, K.; HILL, W. G. Estimation of genetic and phenotypic covariance functions for longitudinal data by restricted maximum likelihood. **Livestock Production Science**, v.47, p.185–200, 1997.

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

MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; VANRADEN, P. M.; LAWLOR, T. J. Methods to approximate reliabilities in single-step genomic evaluation. **Journal of Dairy Science,** v. 96, p. 647-654, 2013.

PAULA, M.; MARTINS, E.N.; SILVA, L.O.C.; OLIVEIRA, C.A.L.; VALOTTO,A.A.; RIBAS, N.P. Interação genótipo × ambiente para produção de leite de bovinos da raça Holandesa entre bacias leiteiras no estado do Paraná. R. Bras. Zootec., v.38, n.3, p.467-473, 2009.

RESENDE, M. D. V. **Genômica Quantitativa e Seleção no Melhoramento de Plantas Perenes e Animais***.* Colombo, PR: Embrapa Florestas, 2008. 324 p.

SAATCHI, M., BEEVER, J. E., DECKER, J.E., FAULKNER, D.B., FREETLY, H. C., HANSEN, S.L., YAMPARA-IQUISE, H., JOHNSON, K.A., KACHMAN, S.D., KERLEY, M.S., KIM, J., LOY, D.D., MARQUES, E., NEIBERGS, H.L., POLLAK, E.J., SCHNABEL, R.D., SEABURY, C.M., SHIKE, D.W., SNELLING, W.M., SPANGLER, M.L., WEABER, R.L., GARRICK, D.J., TAYLOR, J.F. QTLs associated with dry matter intake, metabolic mid-test weight, growth and feed efficiency have little overlap across 4 beef cattle studies. **BMC genomics**, v.15, n.1004. 2014. Disponível em: doi:10.1186/1471-2164-15-1004.

SANTANA, M. H. A.; UTSUNOMIYA, Y.T.; NEVES, H.H.R.; GOMES, R.C.; GARCIA, J.F.; FUKUMASU, H.; SILVA, S.L.; LEME, P.R.; COUTINHO, L.L.; ELER, J.P.; FERRAZ, J.B.S. Genome-wide association study for feedlot average daily gain in Nellore cattle (*Bos indicus*). **Journal of Animal Breeding and Genetics,** v. 131, n. 3. 2015. Disponível em: DOI: 10.1111/jbg.12084.

SANTANA, M.H.A, UTSUNOMIYA, Y.T., NEVES, H.H.R., GOMES, R.C., GARCIA, J.F., FUKUMASU, H., SILVA, S.L., OLIVEIRA JUNIOR, G.A., ALEXANDRE, P.A., LEME, P.R., BRASSALOTI, R.A., COUTINHO, L.L., LOPES, T.G., MEIRELLES, F.V., ELER, J.P., FERRAZ, J.B.S. Genome-wide association analysis of feed intake and residual feed intake in Nellore cattle. **BMC Genetics**, v. 15 n. 21. 2014. Disponível em: doi:10.1186/1471-2156-15-21.

SILVA, F.F.; MULDER, H.A.; KNOL, E.F.; LOPES, M. S.; GUIMARAES, S.E.F.; LOPES, P. S.; MATHUR, P. K.; VIANA, J. M. S.; BASTIAANSEN, J.W.M. Sire evaluation for total number born in pigs using a genomic reaction norms approach. **Journal of Animal Science**, v.92, p. 3825–3834. 2014. Disponível em: doi:10.2527/jas2013-6486.

TIEZZI, F., PARKER GADDIS, K.L., CLAY, J.S., MALTECCA, C. Accounting for Genotype by Environment Interaction in Genomic Predictions for US Holstein Dairy Cattle. **INTERBULL BULLETIN** NO. 49. Orlando, Florida, July 09 - 12, 2015

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

UTSUNOMIYA, Y. T.; CARMO, A. S.; NEVES, H. H. R.; CARVALHEIRO, R.; MATOS, M. C.; ZAVAREZ, L. B.; ITO, P. K. R. K.; O'BRIEN, A. M. P.; SÖLKNER, J.; PORTO NETO, L. R.; SCHENKEL, F. S.; MCEWAN, J.; COLE, J. B.; SILVA, M. V. G. B.; VAN TASSELL, C. P.; SONSTEGARD, T. S.; GARCIA, J. F. Genome-wide mapping of loci explaining variance in scrotal circumference in Nellore cattle. **Plos One,** v. 9, n. 2, 2014. Disponível em: <10.1371/journal.pone.0088561>.

CAPÍTULO 2. Interação genótipo ambiente para o peso ao sobreano em bovinos Nelore, via norma de reação genômica

Resumo: Apesar da interação genótipo ambiente (G x A) não ser atualmente considerada nos programas de melhoramento de gado de corte devido à alta complexidade dos modelos de avaliação genética, tempo de análise e apresentação dos resultados, estudos com G x A nos rebanhos têm sido realizados considerando-se a diversidade de climas do Brasil. A inclusão das informações genômicas pode melhorar a seleção de animais criados em diferentes condições de ambiente. Normas de reação vem sendo estudadas para a detecção de melhores animais e genes associados às características. Portanto, objetivou-se com este trabalho investigar a GxA no peso ao sobreano, por meio de normas de reação com a metodologia single-step. Para isso, foram utilizados animais da raça Nelore participantes do programa de melhoramento DeltaGen. Foram utilizados dois modelos de norma de reação; um com o pedigree e fenótipo (BLUP) e o segundo com pedigree, fenótipos e genótipos dos animais (ssGBLUP). Foram realizados estudos dos parâmetros genéticos, acurácias e regiões genômicas associadas com a característica no gradiente ambiental (GA). As estimativas de herdabilidades apresentaram um valor mais baixo no GA intermediário. Os valores de correlações genéticas foram de moderada a alta magnitude. As acurácias foram 19% maiores no modelo ssGBLUP. Os genes de maior relevância identificados estão nos cromossomos 14 e 27, em geral, estão associados com características de carcaça, transporte e codificação de proteínas nos tecidos. A inclusão da G x A e a informação genômica em modelos de norma de reação, via ssGBLUP, nas avaliações genéticas afetará positivamente a seleção dos melhores animais.

Palavras-chave: bovinos, gene, características de crescimento, seleção genômica

Chapter 2. Genotype environment interaction for yearling weight in Nellore with genomic reaction norm

Abstract: Despite the genotype environment interaction (G x E) not currently be considered in beef cattle breeding programs because of high complexity of genetic evaluation models, time analysis and presentation of results, studies of G x E in the cattle have been conducted considering the diversity of climates in Brazil. The inclusion of genomic information can improve the selection of animals raised in different environmental conditions. Reaction norms have been studied in choice of best animals and associated genes with the trait. Therefore, the aim of this study was to investigate G x E in yearling weight through reaction norm with single-step genomic approach. Animals used were participants of DeltaGen breeding program. Two models of reaction norm were used; one with pedigree relationship (A) and phenotypes (BLUP) and second with pedigree and genotypes (H) and phenotypes (ssGBLUP). The genetic parameters, accuracies and genomic regions associated with the yearling weight along the environment gradient (EA) have been studied. Estimates of heritability showed weak magnitude in the intermediary EA. The values of genetic correlations were of moderate to strong magnitude. Those accuracies were 19% bigger in ssGBLUP. The most relevant genes are on chromosomes 14 and 27 generally linked with carcass trait, transport and protein coding on tissue. The inclusion of G x E and genomic information in reaction norm models, by ssGBLUP, had a positive effect on the selection of the best animals.

Keywords: cattle, gene, performance traits, genomic selection

1. Introdução

As características de crescimento como pesos em diferentes idades são as mais utilizadas nos programas de melhoramento genético por terem a vantagem de serem de fácil mensuração e de apresentarem herdabilidade de magnitude moderada a alta, indicando que a seleção conduzirá ao progresso genético (Boligon et al., 2009). Entre os pesos medidos durante a vida do animal, o peso ao sobreano tem grande importância por ser a última medida registrada pela maioria dos criadores de rebanhos de seleção. Esta característica é pouco influenciada pelo efeito materno podendo representar melhor o ambiente de criação e os genes de efeito direto do animal.

Os programas de melhoramento genético de bovinos de corte pressupõem comumente a ausência de interação genótipo-ambiente e admitem variâncias genéticas aditivas e residuais constantes para todos os rebanhos. Contudo, evidências têm sido encontradas (Diaz et al., 2011) de que a heterogeneidade de variância e a interação genótipo-ambiente estejam presentes quando os dados se originam de diferentes regiões geográficas e de diferentes sistemas de manejo.

Alguns autores sugerem que os modelos de normas de reação permitem descrever as características de forma contínua nos ambientes, pois, com muitas observações, poucos parâmetros precisam ser estimados (Meyer; Hill, 1997). Com este benefício, a predição da resposta à seleção é mais acurada devido aos componentes de variâncias serem estimados também com mais confiança, e pelas respostas diretas e correlacionadas de todos os pontos ao longo da trajetória (Komoldin, 2003).

Os avanços em bioinformática possibilitaram a inclusão dos marcadores moleculares nos modelos de avaliação genética com o pedigree e o fenótipo da população, contribuindo nas estimativas dos parâmetros genéticos. Assim, o objetivo deste trabalho foi investigar, mediante o uso de marcadores moleculares, a presença de interação genótipo ambiente para o peso ao sobreano de bovinos Nelore do Brasil.

2. Materiais e Métodos

Foi utilizado um total de 68.583 informações de peso ao sobreano (PS) de animais Nelore, nascidos entre os anos de 1993 e 2011, participantes do Programa de Melhoramento Genético da Conexão DeltaGen. O peso médio foi de 286 ± 45 kg, com idade média de 531 ± 28 dias. Os animais avaliados foram criados nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste do Brasil, compreendendo os estados de Bahia, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e São Paulo.

As vacas de todos os rebanhos foram mantidas em pastagens e receberam suplementação mineral. As estações de acasalamentos ocorreram na estação das águas de cada ano, geralmente de novembro a janeiro. A fecundação foi por inseminação artificial ou monta natural controlada. Nesse sistema, as vacas que não conceberam durante a estação de acasalamento foram descartadas. Geralmente, os acasalamentos ocorreram entre 27 a 53 meses de idade, embora alguns rebanhos expuseram as novilhas com idade entre 14 e 18 meses. Os bezerros permaneceram com a mãe até os 7 meses de idade, em média, e a desmama ocorreu no início da estação seca. Os animais foram pesados no período do nascimento, desmama e sobreano (Neves et al., 2012).

Dos animais com informações fenotípicas, 5.091 animais foram genotipados utilizando um painel de alta densidade contendo 777.962 SNPs (High-Density Illumina Bovine BeadChip). As extrações de amostras do DNA, de folículo piloso e carne foram realizadas no Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Estadual Paulista UNESP/FCAV em Jaboticabal, São Paulo. Os custos da coleta dos dados foram financiados pelo projeto “Ferramentas genômicas no melhoramento genético de características de importância econômica direta em bovinos da raça Nelore.” Processo FAPESP 2009/16118-5, Projeto Temático.

Na edição do banco de dados, os efeitos fixos de estação de nascimento, sexo, grupo de manejo a desmama, e grupo de manejo ao sobreano foram agrupados formando um efeito único (EF) de animais nascidos e criados nas mesmas condições de ambiente. As médias (peso ao sobreano) nos EF fora do intervalo de 3,5 desvios-padrões, com menos de 10 animais e menos de quatro touros por grupo foram excluídos. As médias do peso ao sobreano, considerando

fazenda e ano, foram padronizadas variando de 0 a 1, para estudo dos GAs. Os GA com menos de 25 animais e três touros de conexão foram excluídos.

A padronização das médias dos gradientes ambientais (GA) foi a seguinte:

$$média\ padronizada = \frac{GA - mínimo}{máximo - mínimo}$$

As médias padronizadas foram utilizadas nas análises de norma de reação como polinômios lineares ordinários para modelar o efeito genético aditivo e o efeito fixo da tendência da média da população. O arquivo final de pedigree após a edição e consistência dos dados foi composto por 119.004 animais com representantes em 68 GA e 2.108 grupos de EF.

O controle de qualidade dos genótipos foi efetuado em um processo iterativo, em que a cada iteração eram excluídos, primeiramente, os SNPs e, em seguida, as amostras, repetindo-se até que nenhum SNP ou amostra fossem excluídos. Os seguintes critérios de exclusão para os SNPs foram utilizados: regiões não autossômicas; mapeados na mesma posição; *p-value* para o teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg menor que 10^{-5}; frequência do alelo menos frequente (MAF) menor que 2%, *GenCall* menor que 15% e eficiência da genotipagem de cada SNP (*call frequency*) menor que 95%. Para as amostras, aquelas com *call rate* menor que 90% e/ou duplicadas foram excluídas. Após o controle de qualidade, permaneceram para as análises 412.993 SNPs.

Em notação matricial o modelo animal de norma reação linear pode ser representado por:

$$y = X\beta + Z\alpha + e$$

y é o vetor dos registros de PS,

$\boldsymbol{\beta}$ é o vetor dos efeitos fixos (EF) e a idade do animal como covariável

$\boldsymbol{\alpha}$ é o vetor dos coeficientes genéticos aditivos diretos;

X e **Z**, são respectivamente as matrizes de incidência dos efeitos referentes a $\boldsymbol{\beta}$ e $\boldsymbol{\alpha}$;

e é um vetor independente dos erros.

De acordo com o modelo foram adotadas as seguintes pressuposições:

$$E\begin{bmatrix} y \\ \alpha \\ e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X\beta \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}; \quad V\begin{bmatrix} \alpha \\ e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} K_\alpha \otimes A * & 0 \\ 0 & I_n \otimes R \end{bmatrix}$$

em que $\boldsymbol{K_\alpha}$ e **R** representam a matriz de (co)variância para as funções de (co)variância genética e a matriz diagonal com as variâncias residuais, **I** e **A*** representam nesta ordem uma matriz identidade e de parentesco entre os indivíduos, $\otimes$ é o produto de Kroneker entre as matrizes; *n*, o número de animais com registros.

Para **A***, será utilizada a forma de matriz de parentesco pelo pedigree e a matriz de parentesco dos animais com pedigree e genotipados ($\mathbf{H^{-1}}$) derivada por Aguilar et al., (2010) e Christensen; Lund (2010) e implementada nos programas da família BLUPf90 (Misztal et al., 2009).

As variâncias genéticas aditivas diretas foram obtidas por:

$$\sigma_A^2 | \, GA = Var(a_i + b_i * GA) = \, \sigma_a^2 + \, \sigma_b^2 GA^2 + 2GA * \, \sigma_{a,b}$$

em que: a_i e b_i representam, nesta ordem, o intercepto e a inclinação da norma de reação; GA são as médias de pesos ao sobreano padronizados no gradiente ambiental com valores entre 0 e 1; σ_a^2 é o componente de variância genética do intercepto; σ_b^2 é o componente de variância da inclinação e, $\sigma_{a,b}$ é o componente de covariância entre o intercepto e a inclinação da norma.

As variâncias residuais foram obtidas por $\sigma_e^2 | \, GA = exp\,(a + b * GA)$ em que, $\sigma_e^2 | \, GA$ são as variâncias residuais para o grupo ambiental do GA; *a* é o intercepto do peso ao sobreano e *b* é o coeficiente angular do peso ao sobreano para o modelo de norma de reação com variância residual heterogênea.

As estimativas de herdabilidades (h^2) foram obtidas pela razão entre a variância genética e fenotípica, como a seguir:

$$h^2 | GA = \frac{\sigma_a^2 | \, GA}{\sigma_a^2 | \, GA \, + \, \sigma_e^2 | \, GA}$$

Os (G)EBVs foram estimados pelo modelo com os 68 GA e posteriormente preditos para os gradientes 0, 0,25, 0,50, 0,75 e 1,0 para cômputo das acurácias do método de predição. Para obtenção dos (G)EBV preditos para cada GA foi por:

$$(G)EBV_{i|GA} = a_i + b_i * GA$$

em que, a_i e b_i é intercepto e a inclinação da norma da solução do (G)EBV do animal i; $(G)EBV_{i|GA}$ é o valor genético ou genômico do animal i calculado no GA 0, 0,25, 0,50, 0,75 e 1,0.

Para a predição dos valores genômicos foi utilizado o método de single-step genômico (ssGBLUP) por modelos de norma de reação implementado no programa airemlf90. O ssGBLUP usa a informação de pedigree e dos marcadores genéticos na matriz de relacionamento. A inversa da matriz de parentesco **H** pode ser escrita como:

$$\boldsymbol{H^{-1}} = \boldsymbol{A^{-1}} + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \tau(\sigma \boldsymbol{G} + \beta \boldsymbol{A_{22}})^{-1} - \omega \boldsymbol{A_{22}^{-1}} \end{bmatrix}$$

em que $\boldsymbol{A_{22}}$ é o numerador da matriz de relacionamento entre os animais com genótipos conhecidos, **G** é a matriz de relacionamento genômico calculado pelos marcadores genéticos, e τ, ω, α e β são os parâmetros usados para calcular as diferentes matrizes de relacionamento (preGSf90; Aguilar et al., 2010).

O programa preGSf90 tem várias opções para cômputo da **G** e **H**. **G** foi calculada usando o primeiro método apresentado por VanRaden (2008). As médias da diagonal e fora da diagonal da **G** foram modeladas igual a da $\boldsymbol{A_{22}}$ para reduzir o viés nas variâncias genéticas e genômicas dos EBVs (Chen et al., 2011; Forni et al., 2011; Vitezica et al., 2011). Os parâmetros α e β foram fixados em 0,95 e 0,5, como padrão do programa. Para τ e ω o programa tem o valor 1 como padrão, porém foram comparados e testados os valores 1,0, 0,7 e 0,5 com o último valor de melhor ajuste na predição dos valores genômicos. As correlações genéticas foram calculadas para os níveis ambientais 0 a 1, no intervalo de 0,1. Foram selecionados

21 touros com maior número de filhos, para os quais plotou-se os GEBVs preditos nos gradientes ambientais.

Para o cômputo das acurácias foi definido o grupo de validação com animais genotipados nascidos entre 2009 e 2011, totalizando 382 indivíduos. Foi utilizado o modelo tradicional com todas as informações dos animais (BLUP completo); o modelo BLUP com as informações de pedigree e sem as informações fenotípicas da população de validação (BLUP reduzido); e o modelo ssGBLUP com as informações de pedigree, todos os genótipos na matriz H, e sem as informações fenotípicas dos animais da população de validação (ssGBLUP reduzido).

A verificação da acurácia de predição dos modelos BLUP e ssGBLUP foi feita por:

$$\text{Acurácia de predição} = \frac{COR(\hat{Y},\ (G)EBV)}{\sqrt{h^2}}$$

em que: *COR* é a correlação de Pearson; $\hat{Y}$ é o fenótipo predito dos animais da população de validação para o modelo BLUP completo; $(G)EBV$ é o valor genético (BLUP reduzido) ou genômico (ssGBLUP reduzido) dos animais da população de validação; h^2 é a estimativa de herdabilidade.

As soluções dos efeitos dos SNPs, para os coeficientes do modelo de norma de reação, foram obtidas a partir dos valores genéticos de acordo com Wang et al., (2012). O procedimento foi realizado para o GA 0 (baixo), 0,5 (intermediário) e 1,0 (alto).

1) Os GEBVs foram estimados pelo ssGBLUP por meio do programa blup90iod2 (Tsuruta, S., 1999);

2) Os efeitos dos SNPs foram estimados utilizando as soluções do passo anterior e atualizando os valores da matriz **G** por meio do programa pregsf90 (Aguilar et al., 2010);

3) Os pesos para cada SNP foram calculados e normalizados para uma variância genética aditiva constante por meio do programa postgsf90 (Zhang et al., 2010);

4) Esse processo foi repetido 3 vezes, a partir do passo 2.

As análises foram processadas nos programas da família blupf90 (Misztal et al., 2012). Os resultados das análises de GWAS foram apresentados com base na proporção de variância explicada em janela de 200 SNPs adjacentes, e para a identificação dos genes foi utilizada a ferramenta Biomart do genoma bovino disponível no site Ensembl (http://www.ensembl.org/biomart/martview/8637581d090e619a7db9664979af6ad5).

Para estudo das regiões genômicas foram selecionadas as 2 janelas, em comum nos GAs, que explicaram a maior proporção da variância genética aditiva. As janelas que não são comuns nos ambientes não foram consideradas nesse estudo. Foi realizada pesquisa para conhecimento da função/atuação dos genes identificados, com o intuito de entender a ação desses genes no peso ao sobreano.

3. Resultados e Discussão

Nos componentes de variâncias genéticas aditivas diretas e residuais estimados para os grupos ambientais na norma de reação genômica, observamos considerável variação que requer um estudo diferenciado dessas variâncias (Figura 1). As variâncias genéticas e residuais tem aumento gradativo com a melhora das condições ambientais, ou seja, o ambiente melhor potencializa as diferenças entre os animais.

As herdabilidades apresentaram alta magnitude em ambientes extremos e baixa magnitude em ambientes medianos (0,5) dos gradientes ambientais (Figura 1). A curva de herdabilidades estimada em função do gradiente ambiental seguiu uma tendência de parábola que pode ser explicada pela função quadrática observada na variância genética e pela heterogeneidade de variância residual assumida no modelo ssGBLUP (Figura 1). Esse comportamento da curva das estimativas de herdabilidades também foi observado por Pégolo et al., (2009) em que o menor valor da estimativa de herdabilidade foi no ponto intermediário do gradiente ambiental.

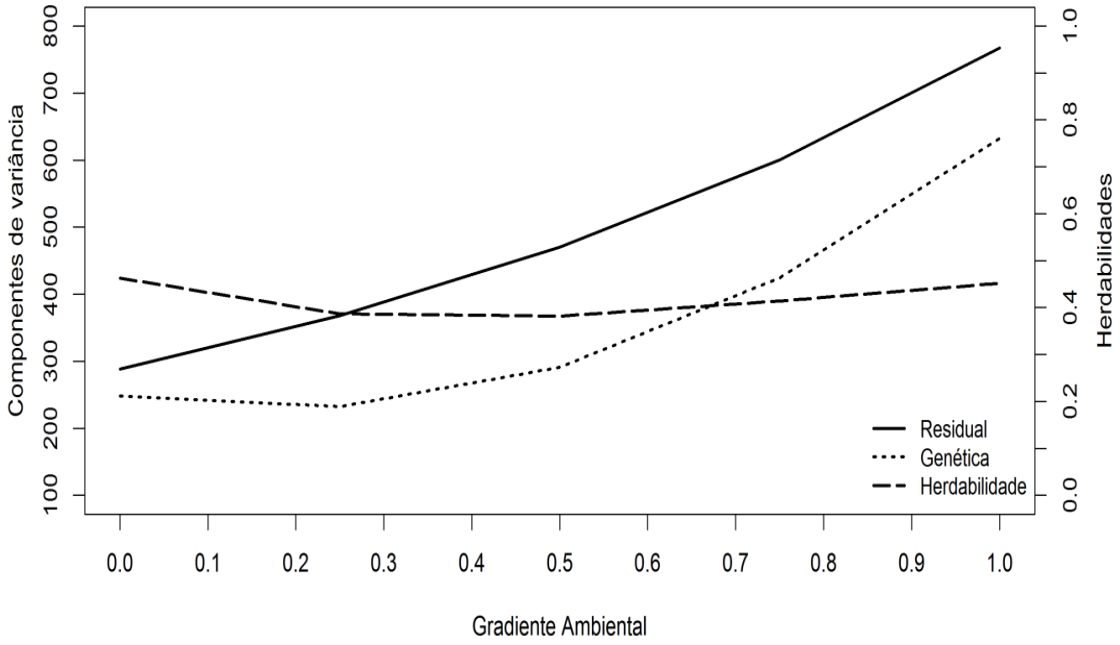

Figura 1. Estimativas de componentes de variância genética, variância residual e herdabilidades no gradiente ambiental para o peso ao sobreano via norma de reação genômica.

A amplitude das variâncias genéticas aditivas e residuais foi relativamente baixa com comportamento linear causando um efeito de parábola nas estimativas de herdabilidades para o peso ao sobreano. Mesmo com um efeito de escala pequeno nas estimativas de herdabilidades observamos correlações genéticas abaixo de 0,80 nos gradientes ambientais. O peso ao sobreano é uma característica que foi muito selecionada em bovinos Nelore por ser a última pesagem antes do abate e consequentemente tem baixa variação fenotípica na população.

As estimativas de correlações genéticas indicam um efeito positivo da interação genótipo-ambiente ao longo dos níveis ambientais (Figura 2). Observou-se associação positiva de forte magnitude entre os ambientes dos níveis mais altos do gradiente ambiental. Os extremos dos níveis ambientais apresentaram correlações positivas de baixa magnitude (0,36), o que pode significar que existem genótipos que se expressam de maneira diferente nos gradientes ambientais. As estimativas de correlações genéticas do gradiente ambiental baixo (GA: 0) ao gradiente ambiental alto (GA: 1) seguem uma tendência de queda em que no GA: 0,5 observamos estimativas de 0,73, que de acordo com Robertson (1959) indica um

efeito significativo da G x A, que pode ocasionar mudanças na classificação dos animais no gradiente ambiental.

Os efeitos das diferenças nas correlações genéticas e consequentemente a presença de G x A podem ser observadas na reclassificação de 21 touros com maior número de filhos nos rebanhos analisados (Figura 3). Ao longo do gradiente ambiental observamos diferenças no GEBV de alguns touros, também touros com GEBV constante no gradiente ambiental, além de touros com GEBV maior em ambiente pobre e menor em ambiente melhor ou touros com GEBV menor em ambiente pobre e alto no ambiente melhor. As diferenças observadas nos valores genéticos dos touros no gradiente ambiental indicam que a escolha de touros num ambiente médio pode ocasionar redução no ganho genético do peso ao sobreano em animais da raça Nelore.

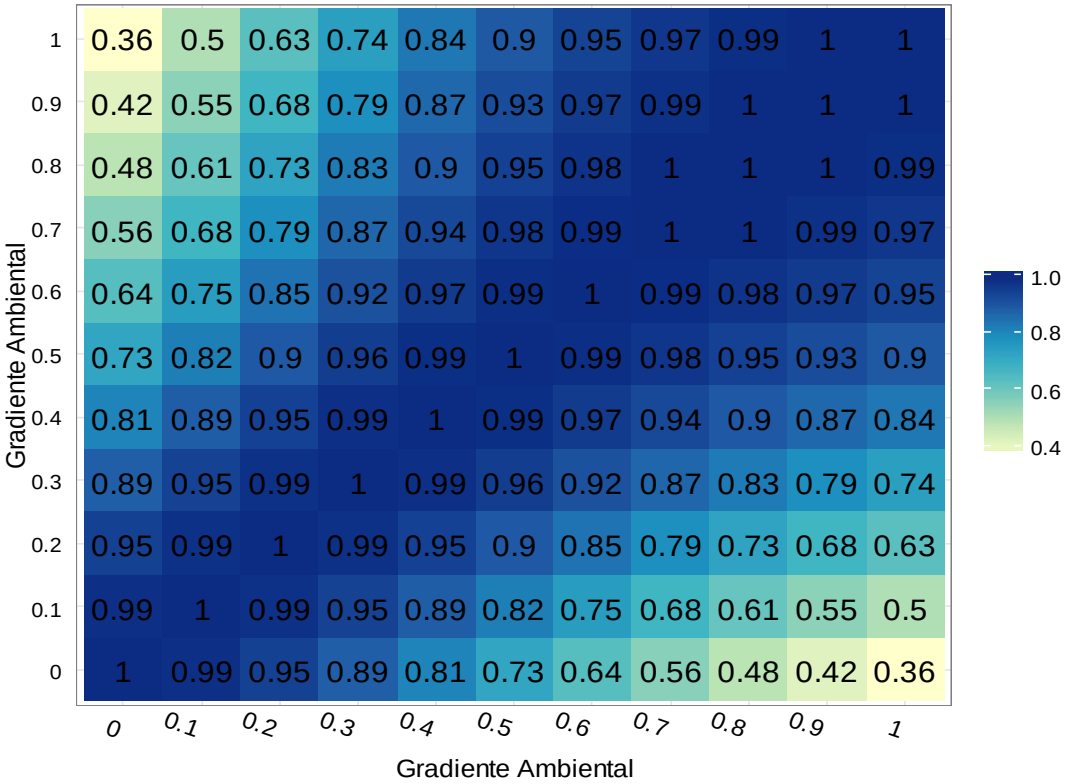

Figura 2. Estimativas de correlações genéticas no ssGBLUP para peso ao sobreano nos gradientes ambientais em animais da raça Nelore.

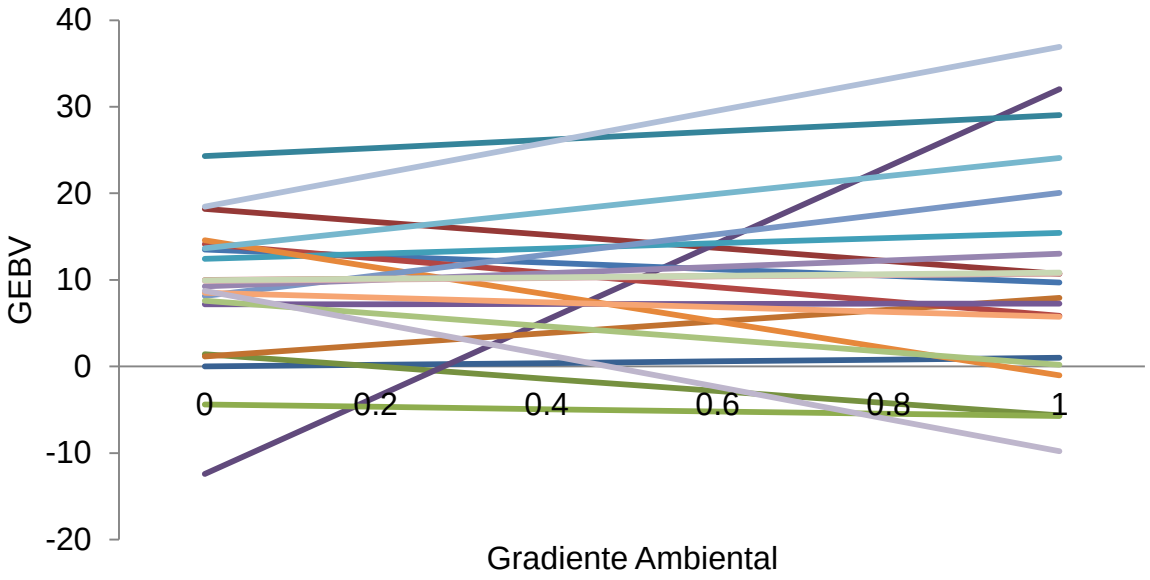

Figura 3. GEBV para peso ao sobreano predito nos gradientes ambientais em 21 touros com maior número de filhos dos rebanhos.

A inclusão da informação genômica por meio da matriz $\mathbf{H^{-1}}$ proporcionou um incremento na habilidade de predição do modelo ssGBLUP comparado ao modelo BLUP reduzido com média de 19% e valor mínimo de 15 e máximo de 27,5 % para o GA 0 e 1, respectivamente (Figura 4). O incremento na habilidade de predição do modelo foi observado em todos os ambientes sendo que o número de animais da população de validação por ambiente não surtiu grande influência nas estimativas dos valores genômicos dos animais. A acurácia de predição dos valores genéticos a partir dos marcadores moleculares é limitada por dois fatores: primeiro, o desequilíbrio de ligação entre os marcadores e QTL que pode ser incompleto e isso implica que eles não explicaram a variância total no QTL; segundo, se o efeito dos marcadores for estimado numa parcela da população, o desequilíbrio de ligação dentro de grupo pode ser maior que o esperado na população com consequente redução na predição dos erros nessa parte da população (Meuwissen et al., 2001).

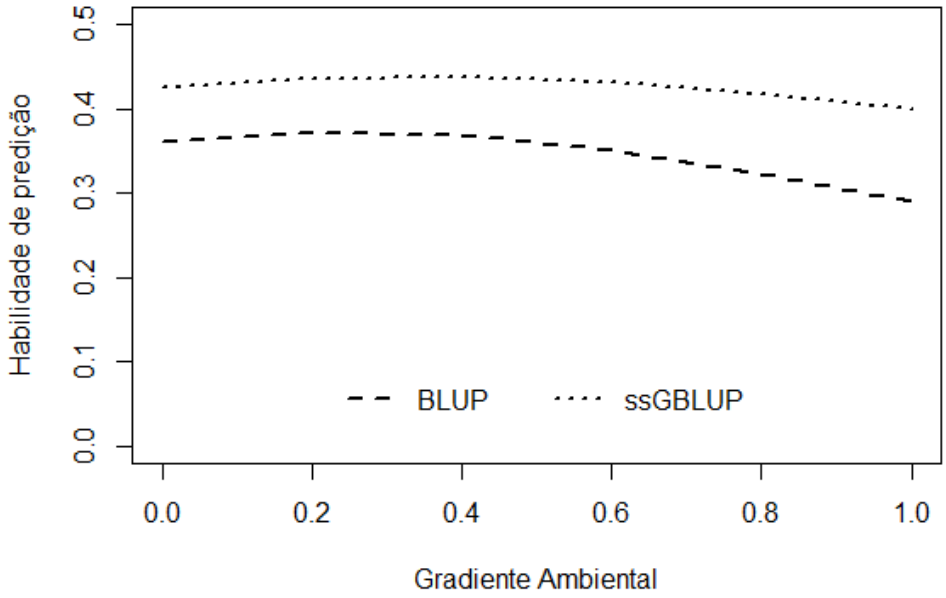

Figura 4. Acurácia de predição para os modelos BLUP e ssGBLUP para o peso ao sobreano nos gradientes ambientais.

As proporções das variâncias explicadas pelas janelas de SNPs indicam que o peso ao sobreano é uma característica poligênica, ou seja, vários genes com efeito aditivo influenciam a expressão dessa característica. As duas janelas de maior variância obtidas em três gradientes ambientais, considerando o ambiente pior (GA: 0), intermediário (GA: 0,5) e melhor (GA: 1,0), no modelo de norma de reação via ssGBLUP estão localizadas nos cromossomos 14 e 27. As regiões genômicas identificadas nas 2 janelas de maior variância são iguais nos gradientes ambientais (Tabela 3).

Na janela do cromossomo 14 foram encontrados quatro genes associados a outras características previamente. O gene TTPA (*Tocopherol (alpha) transfer protein*) atua no transporte de vitamina E entre vesículas de membrana e facilita a secreção de vitamina E dos hepatócitos para circulação de lipoproteínas para os tecidos (Ulatowski et al., 2012). Os genes GGH (*Gamma-glutamyl hydrolase*) e o gene YTHDF3 (YTH N(6)-methyladenosine RNA binding protein 3) foram associados com características de carcaça em bovinos da raça Wagyu (Mizoshita et al., 2005). O SNORA70 (*Small nucleolar RNA SNORA70*) atua na biogênese de outras snRNAs (small nuclear RNAs), e atua na codificação de proteínas ribossomais. Este gene foi identificado nas raças bovinas Holandesa, Simental, Marchigiana e Pardo Suíço

(Bertolini et al., 2015). Estes genes estão envolvidos no processo transporte e codificação de proteínas e podem conduzir a novas pesquisas na raça Nelore relacionada ao peso ao sobreano dos animais.

Algumas janelas do cromossomo 27 foram associadas a ocorrência de prenhez prococe por Irano, (2015). Buzankas et al., (2014) associaram regiões genômicas do mesmo cromossomo que atuam na mineralização óssea com o peso ao sobreano em bovinos Canchim. É possível que haja associação do gene TUSC3 com o peso ao sobreano, sendo que mais estudos devem ser elaborados.

Tabela 3. Cromossomo (Chr), posição inicial (Inicial) e posição final (Final), genes e proporção da variância explicada em janelas de 200 SNP adjacentes (Var) para o peso ao sobreno em animais da raça Nelore.

Chr	Inicial	Final	Genes	Var
Gradiente Ambiental Baixo (0)				
14	29461678	30601887	GGH, TTPA, YTHDF3, SNORA70	0,71
27	20072156	21110216	TUSC3	0,68
Gradiente Ambiental Intermediário (0,5)				
14	29472712	30610478	GGH, TTPA, YTHDF3, SNORA70	0,81
27	20072156	21110216	TUSC3	0,73
Gradiente Ambiental Alto (1,0)				
14	29461678	30601887	GGH, TTPA, YTHDF3, SNORA70	0,71
27	20072156	21110216	TUSC3	0,68

4. Conclusões

O estudo das estimativas dos parâmetros genéticos para o peso ao sobreano em animais da raça Nelore via normas de reação genômica indicaram efeito relevante da interação genótipo-ambiente dos animais.

A inclusão da informação genômica afetou positivamente a habilidade de predição dos valores genéticos pelo modelo de normas de reação. Além de possibilitar a identificação de genes nos cromossomo 14 e 27 que podem estar afetando o peso ao sobreano em bovinos Nelore.

5. Referências

AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D. L.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.; LAWLOR, T. J. Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal of Dairy Science**, v. 93, p. 743-752, 2010.

BERTOLINI, F.; GALIMBERTI, G.; CALÒ, D.G.; SCHIAVO, G.; MATASSINO, D.; FONTANESI, L. Combined use of principal component analysis and random forests identify population-informative single nucleotide polymorphisms: application in cattle breeds. **Journal of Animal Breeding and Genetics**, v. 132, n. 5, p. 346-356. 2015. Disponível em: DOI: 10.1111/jbg.12155.

BOLIGON, A.A.; ALBUQUERQUE, L.G.; MERCADANTE, M. E. Z.; LOBO, R. B. Herdabilidades e correlações entre pesos do nascimento à idade adulta em rebanhos da raça Nelore. **Revista Brasileira de Zootecnia** 2009, vol.38, n.12. p.2320-2326. 2009. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S1516 35982009001200005.

CHEN, C. Y.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; TSURUTA, S.; MEUWISSEN, T. H. E.; AGGREY, S. E.; WING, T.; MUIR, W. M. Genome-wide marker-assisted selection combining all pedigree phenotypic information with genotypic data in one step: An example using broiler chickens. **Journal of Animal Science**, v. 89, p. 23-28, 2011.

CHRISTENSEN, O. F.; LUND, M. S. Genomic prediction when some animals are not genotyped. **Genetics Selection Evolution**, Reino Unido, v.42, n.2, 2010. Disponível em: http://www.gsejournal.org/content/42/1/2.

DIAZ, I.P.S.; OLIVEIRA, H.N.O.; BEZERRA, L.A.F.; LÔBO, R.B.; Genotype by environment interaction in Nelore cattlefrom five Brazilian states. **Genetics and Molecular Biology,** v. 34, n. 3. p. 435-442. 2011.

FORNI, S.**;** AGUILAR, I.; MISZTAL, I. Different genomic relationship matrices for single- step analysis using phenotypic, pedigree and genomic information. **Genetics Selection Evolution**, v.43, n.1, 2011. Disponível em: doi:10.1186/1297-9686-43-1.

KOMOLDIN, R. **Reaction norms for the study of genotype by environment interaction in animal breeding.** 2003. 35f. Tese (Doutorado) – Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, 2003.

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

MEYER, K.; HILL, W. G. Estimation of genetic and phenotypic covariance functions for longitudinal data by restricted maximum likelihood. **Livestock Production Science**, v.47, p.185–200, 1997.

MISZTAL, I. (2012). Disponível em: http://nce.ads.uga.edu/html/projects/programs/. Acesso em Nov. 2015.

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

MIZOSHITA, K.; TAKANO, A.; WATANABE, T.; TAKASUGA, A.; SUGIMOTO, Y. Identification of a 1.1-Mb region for a carcass weight QTL onbovine Chromosome 14. **Mammalian Genome**, v. 16, n. 7. p.532-537. 2005.

NEVES, H. H. R.; CARVALHEIRO, R.; QUEIROZ, S. A. Genetic parameters for an alternative criterion to improve productive longevity of Nellore cows. **Journal of Animal Science**, v.90, p.4209-4216. 2012.

PÉGOLO, N.T.; OLIVEIRA, H.N.; ALBUQUERQUE, L.G.; BEZERRA, L.A.F.; LÔBO, R. R. Genotype by environment interaction for 450-day weight of Nelore cattle analyzed by reaction norm models. **Genetics and Molecular Biology**, v. 32, n. 2, p. 281-287. 2009.

ROBERTSON, A. The sampling variance of the genetic correlation coefficient. **Biometrics**, Austin, v.15, p.469‑485, 1959.

TSURUTA, S. 1999. BLUP90IOD2. Disponível em: http://nce.ads.uga.edu/html/projects/programs/

ULATOWSKI, L.; DREUSSI, C.; NOY, N.; BARNHOLTZ-SLOAN, J.; KLEIN, E.; MANOR, D. Expression of the a-tocopherol transfer protein gene is regulated by oxidative stress and common single-nucleotide polymorphisms. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 53. p. 2318 - 2326. 2012. Disponível em: doi:10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.528

VanRADEN, P. M. Efficient methods to compute genomic predictions. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v.91, n.11, p. 4414-4423, 2008.

VITEZICA, Z.G.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; LEGARRA, A. Bias in genomic predictions for populations under selection. **Genetic Research**, p.1-10. 2011. Disponível em: doi:10.1017/S001667231100022X

ZHANG, Z., LIU, J., DING, X., BIJMA, P., DE KONING, D. J. & ZHANG, Q. Best linear unbiased prediction of genomic breeding values using a trait-specific marker derived relationship matrix. ***PLoS One*** 5, 2010.

CAPÍTULO 3. Norma de reação para o peso ao sobreano via matriz de parentesco pelo pedigree e matriz genômica H^{-1}

Resumo: A seleção de animais em idades jovens com maior peso ao sobreano pode ser realizada utilizando informações de parentesco, registros dos parentes e marcadores moleculares desses animais. A escolha dos melhores reprodutores para diferentes regiões do país implica em aplicação da interação genótipo ambiente (G x A) nas avaliações genéticas. Assim, este trabalho teve como objetivo analisar as diferenças do modelo de norma de reação considerando a matriz A e H, além de associar regiões genômicas da inclinação da norma identificadas em bovinos com o peso ao sobreano. Foi utilizado um total de 67.796 registros de peso ao sobreano de animais da raça Nelore em modelos de norma de reação pelo método BLUP e ssGBLUP. Os parâmetros genéticos foram obtidos por meio de máxima verossimilhança restrita. A proporção da variância genética em janelas de 200 SNP adjacentes foi utilizada para identificar as regiões genômicas associadas com a inclinação da curva da norma de reação. Os resultados das estimativas dos componentes de variância para o intercepto e a inclinação da curva entre os dois modelos foram semelhantes. As variações nas estimativas de herdabilidades e correlações genéticas para o peso ao sobreano indicam efeito positivo da G x A. A inclusão da informação genômica pela matriz $\mathbf{H^{-1}}$ proporcionou um incremento na habilidade de predição do modelo. Foram identificadas regiões genômicas de maior variação nas janelas dos cromossomos 5 e 14. Os resultados indicam que houve G x A para o peso ao sobreano em bovinos Nelore via normas de reação. As regiões genômicas de maior variância na inclinação da curva podem ser associadas com o peso ao sobreano de bovinos Nelore.

Palavras-chave: bovinos, características de crescimento, CSMD3, seleção genômica

Chapter 3. Reaction norm for yearling weight through relationship matrix by the pedigree and genomic matrix H^{-1}

Abstract: The selection of animals at young ages with big yearling weight can be performed using relationship information, records of parents and molecular markers. The choice of best sires for different regions of the country implies in application of genotype environment interaction (G x E) in genetic evaluations. The objective of this work was analyzed the differences in both reaction norm with $\mathbf{A}^{-1}$ matrix (pedigree) and $\mathbf{H}^{-1}$ matrix (genotype and pedigree), as well as associated genomic regions with the G x E parameters of the reaction norm model with yearling weight in cattle. A total of 67,796 records of Nellore animals breed were used in reaction norm models by the BLUP and ssGBLUP. The genetic parameters were obtained by restricted maximum likelihood. The variance explained by 200 adjacent SNP windows was used to identify genomic regions associated with the environmental gradient. The results of the estimates of the variance components for the intercept and slope for both models were similar. In both, changes in estimates of heritability and genetic correlations for yearling weight indicate positive effect of G x E. The inclusion of genomic information by $\mathbf{H}^{-1}$ improved the model ability prediction. The genomic regions associated with the top 2 windows were on chromosome 5 and 14. The results indicate the G x E for yearling weight in Nellore cattle exists. Those genomic regions have been associated to yearling weight in Nellore cattle.

Keywords: cattle, CSMD3, genomic selection, performance traits

1. Introdução

A pecuária de corte busca animais com maior velocidade de crescimento em menor espaço de tempo e ciclo de produção, com redução no intervalo de gerações. A seleção baseada em características de crescimento em qualquer idade pode promover ganhos significativos no peso corporal de animais da raça Nelore (Boligon et al., 2009). Entre os pesos coletados durante a vida do animal, o peso ao sobreano tem grande importância por ser a última medida coletada pela maioria dos criadores de rebanhos de seleção. Esta característica é pouco influenciada pelo efeito materno, podendo representar melhor o ambiente de criação e os genes de efeito direto do animal.

Os modelos de avaliação genética em bovinos de corte pressupõem a ausência de interação entre o genótipo e o ambiente (G x A). No entanto, alguns autores verificaram a existência de G x A em rebanhos avaliados dentro do mesmo país e entre países (Toral et al., 2004; Pégolo et al., 2009; Cardoso et al., 2011; Ambrosini et al., 2014). As G x A tem sido avaliadas utilizando metodologias de modelo multicaracterísticas (Meyer, 2009; Tsuruta et al., 2014), e via modelos de regressão aleatória em normas de reação (Kolmodin et al., 2002; Calus et al., 2004; Cardoso e Tempelman, 2012). Os modelos de norma de reação são interessantes por relacionar, em função linear, o mérito genético dos animais com as mudanças no gradiente ambiental (Silva et. al., 2014).

Estudos de normas de reação com peso ao sobreano foram realizados com informações de pedigree e fenótipo dos animais. No entanto, a inclusão da informação dos marcadores moleculares pode trazer benefício para tais análises, com o estudo de genes com efeito positivo nos ambientes, e não apenas no ambiente médio. Os avanços nas técnicas moleculares e nos modelos estatísticos de avaliação genética possibilitou a inclusão da informação dos SNPs (em inglês, *single nucleotide polymorphism*). Lillehammer et al., (2009) e Silva et. al., (2014) propuseram metodologias para investigar marcadores moleculares associados ao intercepto e à inclinação, via normas de reação, a fim de selecionar genes expressos diferentemente no gradiente ambiental utilizando somente a informação dos animais genotipados. No entanto, a matriz de parentesco que relaciona os animais, pedigree

e genótipos, permitiria uma avaliação conjunta de todos os animais de maneira direta (Legarra et al., 2009).

Assim, o objetivo deste estudo foi analisar as diferenças nos coeficientes da norma de reação entre a matriz de parentesco médio (**A**) e pela matriz de parentesco genômico (**H**), e investigar regiões genômicas com efeito significativo no parâmetro de G x A do modelo de norma de reação para o peso ao sobreano de bovinos Nelore criados no Brasil.

2. Materiais e Métodos

Nas análises genéticas foram utilizados 67.996 registros de peso ao sobreano de bovinos Nelore nascidos entre 1994 a 2012, participantes do Programa de Melhoramento Genético da Conexão DeltaGen. Os animais avaliados foram criados em pastagens da Bahia, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e São Paulo. As estações de acasalamentos ocorreram de novembro a janeiro de cada ano. A fecundação foi por inseminação artificial ou monta natural. Nesse sistema, as vacas que não conceberam durante a estacão de acasalamento foram abatidas. Geralmente, os acasalamentos ocorreram entre 27 a 53 meses de idade, embora alguns rebanhos expuseram as novilhas com idade entre 14 e 18 meses. Os bezerros permaneceram com a mãe até os 7 meses de idade, em média, e a desmama ocorreu no início da estacão seca (Neves et al., 2012).

O total de 5.091 animais foram genotipados utilizando um painel de alta densidade contendo 777.962 SNPs (*High-Density Illumina Bovine BeadChip*). A extração das amostras de DNA de folículo piloso e carne foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular da Universidade Estadual Paulista UNESP/FCAV em Jaboticabal, São Paulo. Os custos da coleta dos dados foram financiados pelo projeto “Ferramentas genômicas no melhoramento genético de características de importância econômica direta em bovinos da raça Nelore.” Processo FAPESP 2009/16118-5, Projeto Temático.

Os grupos de contemporâneos (GC) foram compostos por fazenda, safra, sexo, grupo de manejo ao nascimento, desmama e sobreano para o peso ao sobreano (PS) e ganho de peso do desmame ao sobreano (GP). Foram mantidos

GC com mais de 16 animais, 10 filhos por GC e registros dentro de 3,5 desvios-padrões.

O gradiente ambiental (GA) foi composto pelas médias dos efeitos fixos de fazenda, safra, sexo, grupo de manejo ao nascimento, grupo de manejo a desmama e sobreano do GP. Inicialmente, foram estimadas as soluções dos GAs por um modelo animal. As soluções dos GAs foram corrigidas para a solução média de cada sexo e substituíram as médias dos GAs para GP. Os GA foram submetidos ao processo iterativo proposto por Calus et al. (2004) para corrigir o viés causado pelo uso preferencial de touros ou por pequeno número de animais no mesmo rebanho. Após atingir o valor de correlação (>= 0,99), as soluções dos GAs previamente padronizadas para a média, foram padronizadas de 0 a 1 por média padronizada = média do grupo ambiental – (menor média do grupo ambiental)/ (maior média do grupo ambiental – menor grupo ambiental).

O controle de qualidade dos genótipos foi efetuado em um processo iterativo, em que, a cada iteração, eram excluídos, primeiramente, os SNPs e, em seguida, as amostras, repetindo-se até que nenhum SNP ou amostra fossem excluídos. Os seguintes critérios de exclusão para os SNPs foram utilizados: regiões não autossômicas; mapeados na mesma posição; *p-value* para o teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg menor que 10^{-5}; frequência do alelo menor (MAF) menor que 2%, *GenCall* menor que 15% e eficiência da genotipagem de cada SNP (*call frequency*) menor que 95%. As amostras, aquelas com *call rate* menor que 90% e/ou duplicadas, foram excluídas. Após o controle de qualidade, permaneceram 412.993 SNPs para análises.

Ao final da edição dos dados, foram utilizados 1.237 GC para o PS, com um total de 116.264 animais no pedigree, e 1505 animais com registro e genótipo. Os animais tem peso médio de 271,6 ± 41,23 kg, com idade média de 507 ± 34 dias.

Em notação matricial o modelo animal de norma reação linear foi:

$$y = X\beta + Z\alpha + e$$

$\boldsymbol{y}$ é o vetor dos registros de PS,

$\boldsymbol{\beta}$ é o vetor dos efeitos fixos (GC) e a idade do animal como covariável

$\boldsymbol{\alpha}$ é o vetor dos coeficientes genéticos aditivos diretos;
X e **Z**, são respectivamente as matrizes de incidência dos efeitos referentes a $\boldsymbol{\beta}$ e $\boldsymbol{\alpha}$;
e é um vetor independente dos erros.

De acordo com o modelo foram adotadas as seguintes pressuposições:

$$E\begin{bmatrix} y \\ \alpha \\ e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X\beta \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix}; \quad V\begin{bmatrix} \alpha \\ e \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} K_\alpha \otimes A * & 0 \\ 0 & I_n \otimes R \end{bmatrix}$$

em que $\boldsymbol{K_\alpha}$ e **R** representam a matriz de (co)variância para as funções de (co)variância genética e a matriz diagonal com as variâncias residuais, **I** e **A*** representam nesta ordem uma matriz identidade e de parentesco entre os indivíduos, $\otimes$ é o produto de Kroneker entre as matrizes; *n*, o número de animais com registros.

Para **A***, será utilizada a forma de matriz de parentesco pelo pedigree ou a matriz de relacionamento dos animais com pedigree e genotipados ($\mathbf{H^{-1}}$) derivada por Aguilar et al. (2010) e Christensen; Lund (2010) e implementada nos programas da família BLUPf90 (Misztal et al. 2009).

As variâncias genéticas aditivas diretas e residuais, nesta ordem, foram obtidas por:

$$\sigma_A^2 | \, GA = Var(a_i + b_i * GA) = \, \sigma_a^2 + \, \sigma_b^2 GA^2 + 2GA * \, \sigma_{a,b}$$

em que: a_i e b_i representam, nesta ordem, o intercepto e a inclinação da norma de reação; *GA* são as médias de pesos ao sobreano padronizados nos gradientes ambientais com valores entre 0 e 1; σ_a^2 é o componente de variância genética do intercepto; σ_b^2 é o componente de variância da inclinação e, $\sigma_{a,b}$ é o componente de covariância entre o intercepto e a inclinação.

As variâncias residuais foram obtidas por $\sigma_e^2 | \, GA = exp\,(a + b * GA)$ em que, $\sigma_e^2 | \, GA$ é as variâncias residuais para o grupo ambiental do GA; *a* é o intercepto do peso ao sobreano e *b* é o coeficiente angular do peso ao sobreano para o modelo de norma de reação com variâncias residuais heterogêneas.

As estimativas de herdabilidades (h^2) foram obtidas pela razão entre a variância genética e fenotípica, como a seguir:

$$h^2|GA = \frac{\sigma_a^2|\,GA}{\sigma_a^2|\,GA\ +\ \sigma_e^2|\,GA}$$

Os (G)EBVs foram preditos nos GA variando de 0 a 1, com intervalo de 0,20, para cômputo das acurácias do método de predição. A obtenção dos (G)EBV preditos para cada GA foi por:

$$(G)EBV_{i|GA} = a_i + b_i * GA$$

em que, a_i e b_i é o intercepto e a inclinação da curva da solução do (G)EBV do animal *i;* $(G)EBV_{i|GA}$ é o valor genético ou genômico do animal *i* calculado no GA.

Para o cômputo das acurácias foi definido o grupo de validação com animais genotipados nascidos entre 2009 e 2011, totalizando 293 indivíduos. Foi utilizado o modelo tradicional com todas as informações dos animais (BLUP completo), o modelo BLUP sem as informações fenotípicas da população de validação (BLUP reduzido) e o modelo ssGBLUP sem as informações fenotípicas dos animais da população de validação (ssGBLUP reduzido).

A verificação da acurácia de predição dos modelos BLUP e ssGBLUP foi feita por:

$$\text{Acurácia de predição} = \frac{COR(\hat{Y},\ (G)EBV)}{\sqrt{h^2}}$$

em que: *COR* é a correlação de Pearson; $\hat{Y}$ é o fenótipo predito dos animais da população de validação para o modelo BLUP completo; *(G)EBV* é o valor genético (BLUP reduzido) ou genômico (ssGBLUP reduzido) dos animais da população de validação; $\sqrt{h^2}$ é a raiz quadrada da estimativa de herdabilidade.

Para a predição dos valores genômicos foi utilizado o método de single-step genômico (ssGBLUP) por modelos de norma de reação implementado no programa airemlf90. O ssGBLUP usa a informação de pedigree e dos marcadores genéticos

na matriz de relacionamento. A inversa da matriz de parentesco **H** pode ser escrita como:

$$\boldsymbol{H^{-1}} = \boldsymbol{A^{-1}} + \begin{bmatrix} \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \tau(\sigma \boldsymbol{G} + \beta \boldsymbol{A_{22}})^{-1} - \omega \boldsymbol{A_{22}^{-1}} \end{bmatrix}$$

em que $\boldsymbol{A_{22}}$ é o numerador da matriz de parentesco entre os animais com genótipos conhecidos, **G** é a matriz de parentesco genômico calculado pelos marcadores genéticos, e τ, ω, α e β são os parâmetros usados para calcular as diferentes matrizes de parentesco (Aguilar et al., 2010; Aguilar et al., 2011). As estimativas dos componentes de variância e parâmetros genéticos foram obtidas por meio do método da máxima verossimilhança restrita.

Existem várias opções para cômputo da **G** e **H**, nesse caso a **G** foi calculada usando o primeiro método apresentado por VanRaden (2008). As médias da diagonal e fora da diagonal da **G** foram modeladas igual a da $\boldsymbol{A_{22}}$ para reduzir o viés nas variâncias genéticas e genômicas dos EBVs (Chen et al., 2011; Forni et al., 2011; Vitezica et al., 2011). Os parâmetros α e β foram fixados em 0,95 e 0,5 como padrão do programa. Para τ e ω, foi usado o mesmo valor de 0,5 para cada um. As correlações genéticas foram calculadas para os níveis ambientais 0 a 1 no intervalo de 0,1.

O programa POSTGSF90 foi usado para estimar o efeitos dos SNPs e suas variâncias em janelas de 200 adjacentes de acordo com a metodologia descrita por Stranden e Garrick (2009) e Wang et al. (2012): $\hat{\mathbf{u}} = \mathbf{Z'G^{-1}\hat{a}}$ em que $\hat{\mathbf{u}}$ é o vetor de efeitos dos SNP, **Z'** é a matriz transposta de incidência dos efeitos genéticos aditivos e $\mathbf{G^{-1}}$ é a matriz inversa de relacionamento genômico.

Os resultados das análises de GWAS foram apresentados com base na proporção de variância explicada por janelas de 200 SNPs adjacentes. Foram identificadas 2 janelas que capturaram a maior variância explicada pelos marcadores na inclinação da norma de reação. Foi utilizada a ferramenta Biomart do genoma bovino disponível no Ensembl (http://www.ensembl.org/biomart/martview/8637581d090e619a7db9664979af6ad5).

Foi realizada pesquisa manual para conhecimento da função metabólica dos genes identificados a fim de entender a ação desses genes.

3. Resultados e Discussão

A média de peso ao sobreano dos animais no GA apresentou variação com um aumento gradativo relacionado a melhora do ambiente. O número médio de animais por gradiente ambiental foi maior no ambiente intermediário. O agrupamento dos grupos ambientais com média próxima permitiu reduzir os grupos ambientais com poucos animais (Figura 1).

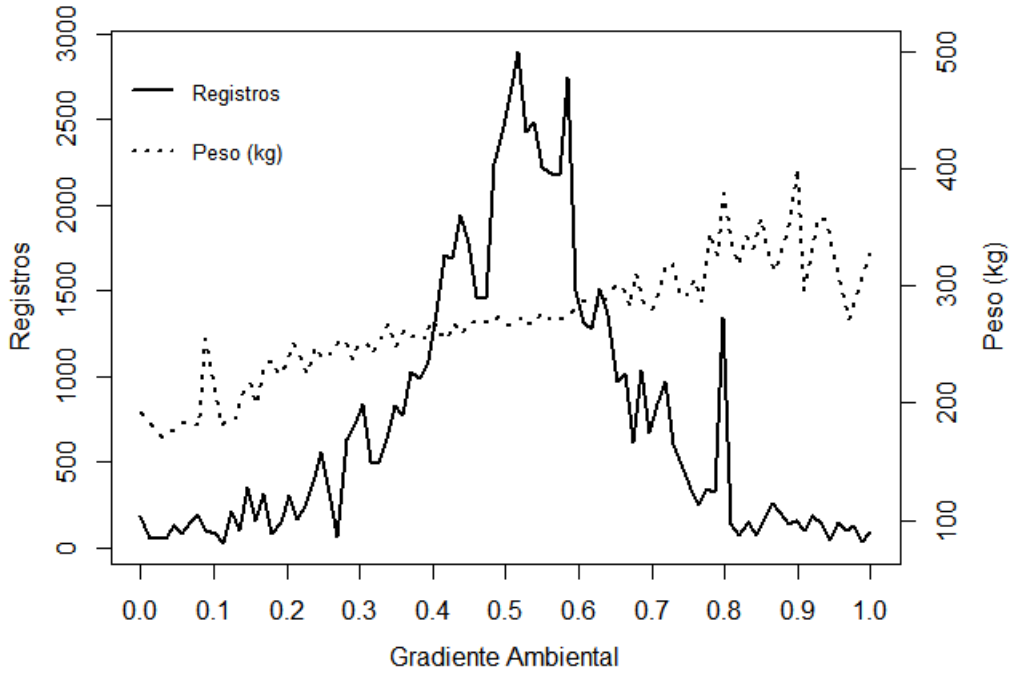

Figura 1. Média de peso ao sobreano, em kg, e o número de registros no grupo ambiental.

As estimativas e os erros padrões dos componentes de variância, do intercepto e a inclinação, a covariância, a correlação e os resíduos 1 e 2 foram semelhantes para as matrizes A e H (Tabela 1). As maiores diferenças foram observadas entre o intercepto e a inclinação de 12,4% e 18,9% usando a matriz H, respectivamente. Os maiores valores observados para a inclinação da curva podem

estar relacionados ao uso de polinômios ordinários no modelo, pois trabalhos em que são usados polinômios de legendre a estimativa do intercepto é maior que a estimativa da inclinação da curva (Silva et al., 2014; Cardoso et al., 2011).

Os coeficientes da função de heterogeneidade residual tiveram um decréscimo de 0,5 e 1,6% com o uso da matriz H. A semelhança na magnitude das estimativas dos parâmetros genéticos, incluindo a informação dos marcadores moleculares, são apoiados pelos resultados de Forni et al., (2011), ao trabalharem com modelo uni característica comparando a matriz A e G; e Silva et al., (2014), comparando a matriz A e G em modelos de norma de reação.

As correlações entre os coeficientes foram negativas de magnitude moderada. Segundo Pégolo et al., (2011) a estimativa da correlação entre o intercepto e inclinação da curva indica que são quase independentes com possibilidade de reclassificação dos touros no GA. As variâncias genéticas e residuais foram crescentes com o aumento do GA, indicando que há variabilidade genética no rebanho entre os gradientes ambientais.

Tabela 1. Estimativas de componentes de variância e erros padrões (entre parênteses) do modelo de norma de reação usando o pedigree (A) e a matriz genômica (H).

Parâmetros	**Matriz A**	**Matriz H**
Intercepto da curva	180,88 (22,51)	206,39 (24,93)
Inclinação da curva	294,59 (59,04)	363,05 (67,45)
Correlação	-0,32	-0,31
Intercepto	5,5405	5,5136
Coeficiente angular	0,3978 (0,057)	0,3915 (0,0611)

As estimativas de herdabilidades apresentaram de moderada a alta magnitude nos ambientes, variando de 0,35 a 0,46 com a matriz A, e 0,38 a 0,49 com a matriz H (Figura 2). O modelo com a matriz H apresentou estimativas superiores as da matriz A variando de 8,6% no ambiente desfavorável, 6% no ambiente intermediário, e 6,7% no ambiente favorável com mais alto GA. As

estimativas foram semelhantes devido à pequena diferença nos componentes de variância entre os modelos.

Cardoso et al., (2011), quando estudaram a G x A em modelo hierárquico baeysiano de norma de reação considerando único passo e em dois passos para peso aos 345 dias em bovinos Hereford, em que no segundo caso observaram herdabilidades variando de 0,08 a 0,23 evidenciando a presença de G x A. Pegolo et al., (2011), ao estudarem a G x A para o peso aos 450 dias, em bovinos Nelore, observaram estimativas de herdabilidades variando de 0,20 a 0,39, no grupo ambiental intermediário e melhor, respectivamente. Lemos et al., (2015) ao estudarem o peso ao sobreano em bovinos Nelore, em modelo de reação tricaracterística, observaram estimativas de herdabilidades variando de 0,13 a 0,72 no gradiente ambiental.

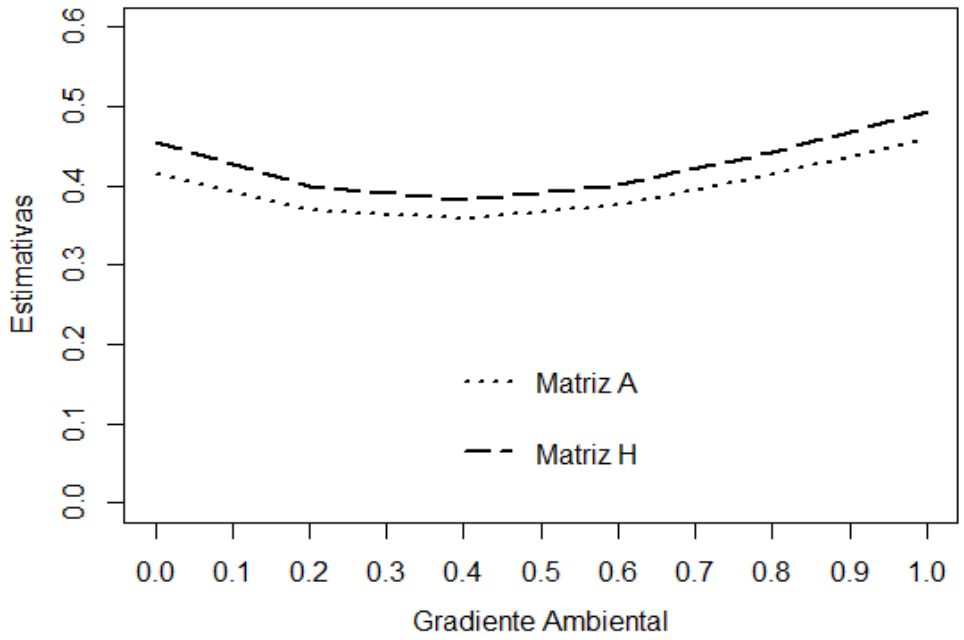

Figura 2. Estimativas de herdabilidades com a matriz A e com a matriz H para o peso ao sobreano via norma de reação.

As correlações genéticas foram semelhantes com o uso da matriz A e a matriz H (Figura 3). Com o uso das duas matrizes, as correlações genéticas entre os extremos dos GA foram de moderada magnitude, o que indica a presença de G x A. Silva et al., (2014), ao estudarem modelos de norma de reação genômica utilizando

a matriz G, observaram valores semelhantes ao comparar os resultados com os da matriz A.

As correlações genéticas apresentaram estimativas de moderada a alta magnitude no gradiente ambiental para o peso ao sobreano. Alguns autores observaram estimativas semelhantes para esta característica em gado de corte (Lemos et al., 2015; Cardoso et al., 2011; Pegolo et al., 2009). As correlações genéticas abaixo de 0,80 indicam a ocorrência de G x A significativa (Robertson, 1959) e são representadas em cores gradualmente mais claras na Figura 3.

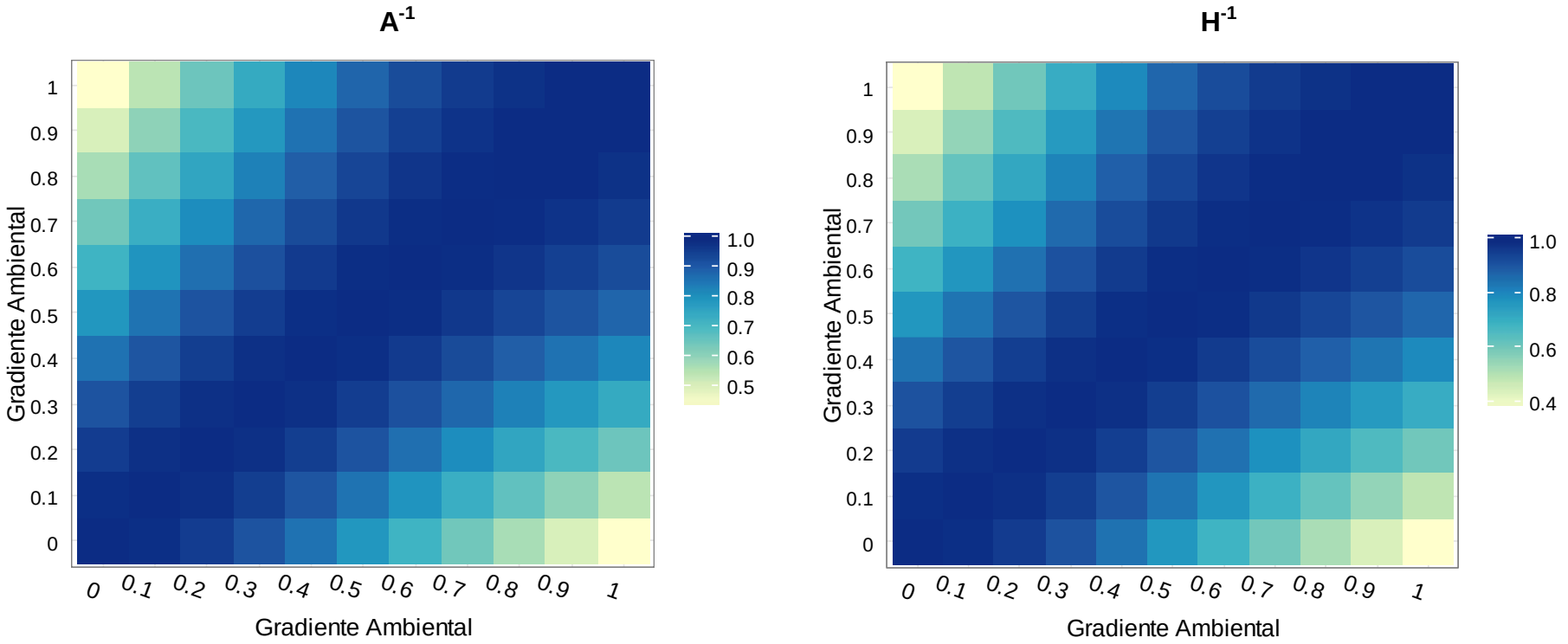

Figura 3. Estimativas de correlações genéticas com a matriz $\mathbf{A}^{-1}$ e com a matriz $\mathbf{H}^{-1}$ no gradiente ambiental, para o peso ao sobreano via norma de reação.

Houve reclassificação geral dos animais nos dois modelos de normas de reação em 20% dos animais selecionados (Figura 4). Os valores genéticos dos 5 melhores touros e 5 piores apresentaram magnitudes levemente distintas no GA.

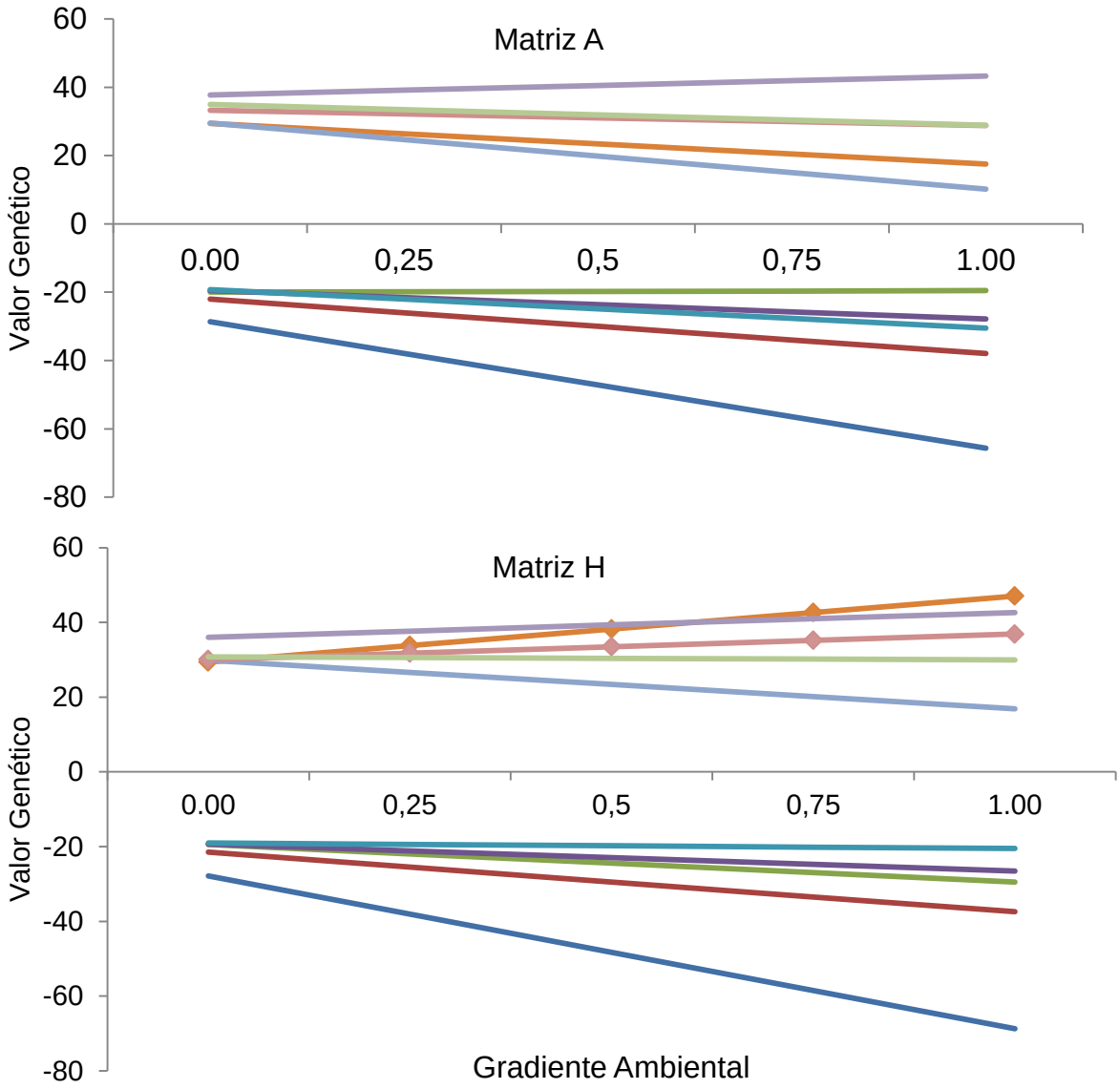

Figura 4. Valor genético dos 5 melhores e 5 piores touros para o peso ao sobreano, em bovinos Nelore, considerando a matriz A e a matriz H.

A mudança na tendência dos valores genéticos no gradiente ambiental dos 5 piores animais não foi observada. Houve mudança na classificação dos melhores animais. O modelo com a matriz H^{-1} evidenciou dois touros entre os melhores touros mesmo eles não tendo filhos nos dados avaliados. Esses touros foram genotipados

e têm aproximadamente 100 representantes, respectivamente, no pedigree geral do rebanho. Para os touros em comum nos dois modelos foi observado o mesmo comportamento nos valores genéticos.

Tanto os melhores como os piores animais apresentaram sensibilidade ao ambiente, com variação no valor genético do ambiente ruim para o de mais qualidade indicando que variações no gradiente ambiental influenciaram na expressão fenotípica do peso ao sobreano desses animais. Lemos et al., (2015) verificaram mudanças mais acentuadas, na classificação dos animais, no gradiente ambiental em modelos de norma de reação tricaracterística utilizando o peso ao sobreano de animais Nelore.

A habilidade de predição do modelo ssGBLUP com a matriz H foi superior ao modelo com a matriz tradicional (Figura 5). Os valores médios de acurácia foram de 0,55 para a matriz A, com máximo de 0,60 e mínimo de 0,50, e para a matriz H^{-1} foi de 0,60, com valor máximo de 0,65 e mínimo de 0,53. As diferenças, em percentagem, variaram de 9,6 a 6,3% para os grupos ambientais extremos, alto e baixo, nesta ordem. A inclusão da informação dos marcadores moleculares proporcionou um incremento positivo na habilidade de predição dos valores genéticos quando comparado ao modelo tradicional (BLUP).

Os valores genéticos dos animais da população de validação foram estimados com maior precisão com a matriz H^{-1}. O uso da matriz H na predição do valor genético foi, em média, 7,9% superior ao modelo de norma de reação sem a informação genômica (matriz A), considerando a população de validação composta pelos animais mais jovens do rebanho. A direção côncava da curva de habilidade de predição pode ser explicada pelo número de animais presentes nos grupos ambientais intermediários (Figura 1). O maior número de animais no ambiente intermediário afetou positivamente as estimativas de acurácias de predição.

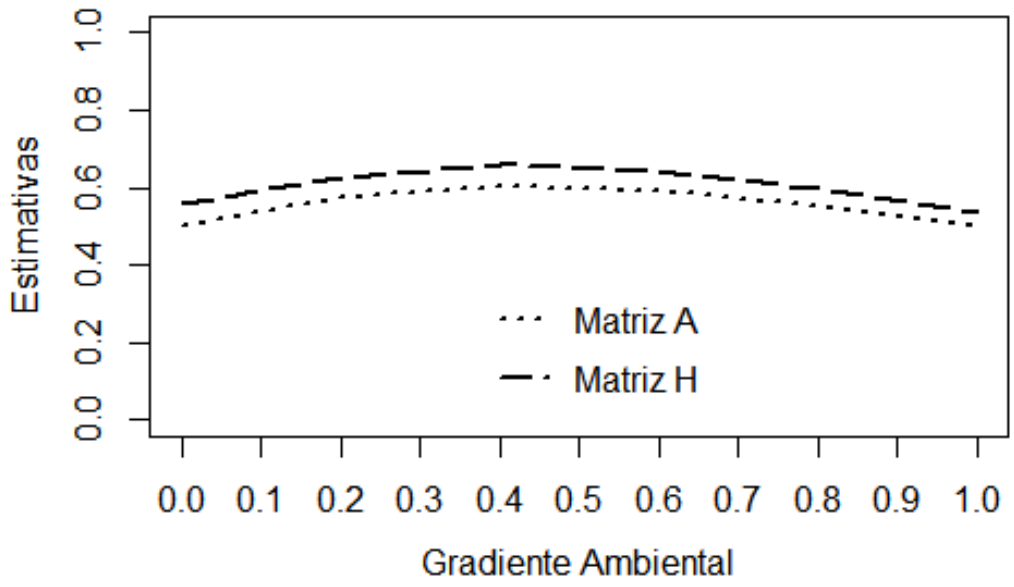

Figura 5. Acurácia de predição, para os modelos de norma de reação com a matriz A e a matriz H, no peso ao sobreano em bovinos.

As proporções das variâncias explicadas pelas janelas de SNPs indicam que o peso ao sobreano é uma característica poligênica, ou seja, vários genes com efeito aditivo influenciam a expressão dessa característica. As duas janelas de maior efeito obtidas para a inclinação da norma de reação estão localizadas nos cromossomos 5 e 14. Os cromossomos 5 e 14 apresentaram o maior efeito para o peso ao sobreano, com 0,61 e 0,82% da variância genética aditiva no coeficiente referente a inclinação da curva, respectivamente. As regiões genômicas identificadas nas 2 janelas de maior variância estão apresentadas na Tabela 2.

Foram encontradas nas janelas de maior variância genes previamente associados à outras características. O gene ITGA7 (Integrin alfa 7) foi associado à miopatia congênita em humanos (Hayashi et al., 1998), e atua, principalmente, nos músculos esqueléticos e cardiáco e pode estar envolvido em processos de diferenciação e migração durante a miogênese (Mayer et al., 1997), isto é, na formação de tecido muscular. Este gene, ainda não caracterizado em bovinos, pode ser um candidato à seleção em bovinos Nelore para o peso ao sobreano. O gene METTL7B (Methyltransferase like 7B) foi relacionado com características reprodutivas, especificamente com o ducto deferente que conduz os espermatozóides a partir do epidídimo em reprodutores suínos (Guyonnet et al.,

2009). Pesquisas indicam que a seleção para circunferência escrotal em bovinos promove mudanças positivas no ganho de peso médio dos animais (Boligon et al., 2011). Assim, mais pesquisas podem ser realizadas com este gene em bovinos Nelore.

O gene CSMD3 (*CUB and Sushi multiple domains 3*) é altamente expresso em células do sistema nervoso e tecidos epiteliais (Kraus et al., 2006) e foi associado em animais com maior peso da carcaça e área de olho de lombo em bovinos da raça Hanwoo (Lee et al., 2011). O peso ao sobreano apresentou correlação genética positiva de moderada magnitude com peso da carcaça quente (0,55) e correlação negativa e de fraca magnitude com área de olho de lombo (-0,15) em bovinos Nelore (Tonussi, 2013). A identificação destes genes na raça Nelore é importante para revelar regiões genômicas com efeito positivo no peso ao sobreano na inclinação da curva de norma de reação.

O gene ITGA7 não havia sido associado com alguma característica em bovinos, por isso essa mutação merece ser investigada em outros estudos. O gene CSMD3 já foi associado com características de carcaça em bovinos e pode ser gene candidato para o peso ao sobreano em bovinos Nelore.

Tabela 2. Identificação dos genes, com base nas janelas de 200 SNPs que explicaram a maior variância genética aditiva (%Var), para a inclinação das normas de reações genômicas, para peso ao sobreano.

Cromossomo	Posição	Genes	%Var
	Inclinação da curva		
14	53550213 – 54922181	CSMD3	0,82
5	57875453 – 60949768	ITGA7, METTL7B	0,61

4. Conclusões

Os componentes de variância e parâmetros genéticos considerando a matriz A e H foram semelhantes. As estimativas de herdabilidades e correlações genéticas no gradiente ambiental indicaram a presença de interação genótipo ambiente para o peso ao sobreano via normas de reação em bovinos Nelore.

O uso da metodologia single-step por meio de normas de reação afetou positivamente as estimativas dos valores genéticos dos animais.

Além evidenciar a associação do peso ao sobreano com os genes ITGA7 e CSMD3 em bovinos da raça Nelore.

5. Referências

AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D. L.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.; LAWLOR, T.J. A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. **Journal Dairy Science**, v.93, p.743:752. 2010.

AMBROSINI, D. P.; CARNEIRO, P. L. S.; BRACCINI NETO, J.; MARTINS FILHO, R.; AMARAL, R. S.; CARDOSO, F. F.; MALHADO, C. H. M. Reaction norms models in the adjusted weight at 550 days of age for Polled Nellore cattle in Northeast Brazil. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.43, n.7, p.351-357, 2014.

BOLIGON, A.A.; BALDI, F.; ALBUQUERQUE, L.G. Genetic parameters and relationships between growth traits and scrotal circumference measured at different ages in Nellore cattle. **Genetics and Molecular Biology**, v. 34, n. 2. p.225-230. 2011.

BOLIGON, A.A.; ALBUQUERQUE, L.G.; MERCADANTE, M. E. Z.; LOBO, R. B. Herdabilidades e correlações entre pesos do nascimento à idade adulta em rebanhos da raça Nelore. **Revista Brasileira de Zootecnia** 2009, vol.38, n.12. p.2320-2326. 2009. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S1516 35982009001200005.

CALUS, M. P.L.; BIJMA, P.; VEERKAMP, R.F. Effects of data structure on the estimation of covariance functions to describe genotype by environment interactions in a reaction norm model. **Genetic Selection Evolution**, v. 36, p.489–507. 2004. Disponível em: DOI: 10.1051/gse:2004013

CARDOSO, F.F.; TEMPELMAN, R.J. Linear reaction norm models for genetic merit prediction of Angus cattle under genotype by environment interaction. **Journal of Animal Science**, v. 90, p.2130-2141. 2012. Disponível em: doi: 10.2527/jas.2011-4333.

CARDOSO, L. L.; BRACCINI NETO, J.; CARDOSO, F. F.; COBUCI, J. A.; BIASSUS, I. O.; BARCELLOS, J.O.J. Hierarchical Bayesian models for genotype × environment estimates in post-weaning gain of Hereford bovine via reaction norms. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v.40, n.2, p.294-300, 2011.

CHEN, C. Y.; MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; TSURUTA, S.; MEUWISSEN, T. H. E.; AGGREY, S. E.; WING, T.; MUIR, W. M. Genome-wide marker-assisted selection combining all pedigree phenotypic information with genotypic data in one step: An example using broiler chickens. **Journal of Animal Science**, v. 89, p. 23-28, 2011.

CHRISTENSEN, O. F.; LUND, M. S. Genomic prediction when some animals are not genotyped. **Genetics Selection Evolution**, Reino Unido, v.42, n.2, 2010. Disponível em: http://www.gsejournal.org/content/42/1/2.

FORNI, S.**;** AGUILAR, I.; MISZTAL, I. Different genomic relationship matrices for single- step analysis using phenotypic, pedigree and genomic information. **Genetics Selection Evolution**, v.43, n.1, 2011. Disponível em: doi:10.1186/1297-9686-43-1.

GUYONNET, B.; MAROT, G.; DACHEUX, J.; MERCAT, M.; SCHWOB, S.; JAFFRÉZI, F.; GATTI, J. The adult boar testicular and epididymal transcriptomes. **BMC Genomics**, v. 9, n. 369. 2009. Disponível em: doi:10.1186/1471-2164-10-369.

HAYASHI, Y. K.; CHOU, FAN-LI; ENGVALL, E.; OGAWA, M.; MATSUDA, C.; HIRABAYASHI, S.; YOKOCHI, K.; ZIOBER, B.L.; KRAMER, R.H.; KAUFMAN, S.J.; OZAWA, E.; GOTO, Y.; NONAKA, I.; TSUKAHARA, T.; WANG, J.; HOFFMAN, E.P.; ARAHATA, K. Mutations in the integrin α7 gene cause congenital myopathy. **Nature Genetics,** v. 19, p. 94 – 97. 1998. Disponível em: doi:10.1038/ng0598-94

KOLMODIN, R.E.; STRANDBERG, E.; MADSEN, P.; JENSEN, J.; JORJANI, H. Genotype by environment interaction in Nordic dairy cattle studied using reaction norms. **Acta Agriculturae Scandinavica, Section A - Animal Science**, v.52, p.11-24. 2002.

KRAUS, D.M.; ELLIOTT, G.S.; CHUTE, H.; HORAN, T.; PFENNINGER K.H.; SANFORD, SD.; FOSTER, S.; SCULLY, S.; WELCHER, A.A.; HOLERS, V.M. CSMD1 is a novel multiple domain complement regulatory protein highly expressed in the central nervous system and epithelial tissues. **Journal Immunology,** v. 176, p. 4419–4430. 2006.

LEE, S.H.; VAN DER WERF, J. H. J.; KIM, N. K.; LEE, S.H.; GONDRO, C.; PARK, E.W. OH, S.J.; GIBSON, J.P.; THOMPSON, J.M. QTL and gene expression analyses identify genes affecting carcass weight and marbling on BTA14 in Hanwoo (Korean Cattle). **Mammalia Genome**, v. 22, p.589–601. 2011. Disponível em: DOI 10.1007/s00335-011-9331-9

LEGARRA, A.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I. A relationship matrix including full pedigree and genomic information. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v.92, p. 4656–4663, 2009.

LEMOS, M.V.A.; CHIAIA, H.L.J.; BERTON, M.P.; FEITOSA, F.L.B.; ABOUJAOUDE, C.; VENTURINI, G.C.; OLIVEIRA, H.N.; ALBUQUERQUE, L.G.; BALDI, F. Reaction norms for the study of genotype-environment interaction for growth and indicator traits of sexual precocity in Nellore cattle. **Genetics and Molecular Research**, v.14, n. 2. p.7151-7162. 2015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4238/2015.

LILLEHAMER, M.; HAYES, B.J.; MEUWISSEN, T.H.E.; GODDARD, M.E. Gene by environment interactions for production traits in Australian dairy cattle. **Journal Dairy Science**, v.92, p.4008-4017. 2009.

MAYER, U.; SAHER, G.; FÄSSLER, R.; BORNEMANN, A.; ECHTERMEYER, F.; VON DER MARK, H.; MIOSGE, N.; PÖSCHL, E.; VON DER MARK, K. Absence of integrin alpha 7 causes a novel form of muscular dystrophy. **Nature Genetic**. 1997.

MEYER, K. Factor-analytic models for genotype × environment type problems and structured covariance matrices. **Genetic Selection Evolution**, v. 41, p. 21–32. 2009.

MISZTAL, I. 2012. Disponível em: http://nce.ads.uga.edu/html/projects/programs/. Acesso em Nov. 2015.

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

NEVES, H. H. R.; CARVALHEIRO, R.; QUEIROZ, S. A. Genetic parameters for an alternative criterion to improve productive longevity of Nellore cows. **Journal of Animal Science**, v.90, p.4209-4216. 2012.

PEGOLO, N.T.; ALBUQUERQUE, L.G.; LÔBO, R.B.; OLIVEIRA, H.N. Effects of sex and age on genotype × environment interaction for beef cattle body weight studied using reaction norm models. **Journal of Animal Science**, v. 89. p.3410-3425. 2011. Disponível em: doi: 10.2527/jas.2010-3520.

PEGOLO, N.T.; OLIVEIRA, H.N.; ALBUQUERQUE, L.G.; BEZERRA, L.A.F.; LÔBO, R. R. Genotype by environment interaction for 450-day weight of Nelore cattle analyzed by reaction norm models. **Genetics and Molecular Biology**, v. 32, n. 2, p. 281-287. 2009.

SILVA, F.F.; MULDER, H.A.; KNOL, E.F.; LOPES, M. S.; GUIMARAES, S.E.F.; LOPES, P. S.; MATHUR, P. K.; VIANA, J. M. S.; BASTIAANSEN, J.W.M. Sire evaluation for total number born in pigs using a genomic reaction norms approach. **Journal of Animal Science**, v.92, p. 3825–3834. 2014. Disponível em: doi:10.2527/jas2013-6486.

TONUSSI, R.L. **Associação genética entre características da carcaça e carne com características de crescimento em bovinos nelore.** 2013. 33 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Melhoramento Animal) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2013.

TORAL, F. L. B.; SILVA, L. O. C.; MARTINS, E. N.; GONDO, A.; SIMONELLI, S. M. Interação Genótipo x Ambiente em Características de Crescimento de Bovinos da Raça Nelore no Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Brasília, v.33, n.6, p.1445-1455, 2004.

TSURUTA, S.; LOURENCO, D.A.L.; MISZTAL, I.; LAWLOR, T.J. Genotype by environment interactions on culling rates and 305-day milk yield of Holstein cows in 3 US regions. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 8, p. 5796 – 5805. 2015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3168/jds.2014-9242.

VanRADEN, P. M. Efficient methods to compute genomic predictions. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v.91, n.11, p. 4414-4423, 2008.

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

CAPÍTULO 4. Implicações

Os resultados alcançados no presente estudo apontam que o uso de novas técnicas de biotecnologias na produção animal, como os marcadores moleculares permitiu um avanço nas avaliações genéticas. O avanço nas avaliações genéticas está ligado a melhoria na estimativa dos parâmetros genéticos e a inclusão das informações dos marcadores moleculares no modelo de norma de reação possibilitando a identificação da presença de G x A e genes com efeito positivo no gradiente ambiental, respectivamente. O peso ao sobreano foi importante nesse estudo por ter pouca influência do efeito genético materno, ou seja, as diferenças observadas estão relacionadas ao efeito genético direto do animal e as diferentes condições ambientais.

Ao longo dos anos, as avaliações genéticas realizadas em bovinos de corte vêm pressupondo ausência de G x A nas análises. Com a expansão da atividade pecuária no país tornou-se importante considerar as diferenças nas condições de criação dos animais nas avaliações genéticas. A diversidade de climas influencia no sistema de criação dos animais em que uma região tem maior período de chuvas e outra maior período de seca. A expressão da característica é resultado da combinação dos efeitos genéticos diretos do animal com o ambiente de criação.

Os estudos de G x A sobre as características de crescimento por meio da abordagem de normas de reação possibilita o conhecimento do mérito genético do animal num gradiente ambiental. Os resultados dos parâmetros genéticos, classificação dos animais no gradiente ambiental e a proporção da variância explicada em janelas de 200 SNPs adjacentes deste estudo indicaram à presença de G x A para o peso ao sobreano em bovinos Nelore, porém a magnitude desse efeito foi menor comparada as outras características de crescimento. A menor magnitude nesse efeito pode estar relacionada ao processo de seleção praticado com o peso ao sobreano ao longo do tempo.

A definição do gradiente ambiental pela média do peso ao sobreano no segundo capítulo, e pelo ganho de peso do desmame ao sobreano no terceiro capítulo influenciou nas estimativas de correlações genéticas no gradiente ambiental. Com o uso da média do peso ao sobreano, as diferenças nas estimativas

de correlações genéticas no gradiente ambiental foram maiores comparadas com o uso da média do ganho de peso do desmame ao sobreano. Essas diferenças podem estar relacionadas com a definição do gradiente ambiental, pois com o peso ao sobreano foram utilizados fazenda e ano de nascimento considerado um macro ambiente de criação por que muitos fatores ambientais e climáticos estão relacionados nesse ambiente. Todavia, com o ganho de peso do desmame ao sobreano foi definido um gradiente ambiental mais específico com as condições ambientais considerando fazenda, safra, sexo, grupos de manejo caracterizando um micro ambiente.

Além da presença de G x A foi observado que o uso dos marcadores moleculares, por meio da metodologia single-step, apresentou pequena variação nas estimativas dos componentes de variâncias genéticas aditivas diretas e residuais comparado ao modelo tradicional. A inclusão da informação genômica pela matriz de parentesco que integra o pedigree e os marcadores moleculares incrementou a habilidade de predição do modelo de norma de reação. As acurácias do modelo de norma de reação foram superiores nas duas abordagens de norma de reação utilizadas indicando que o avanço no conhecimento das técnicas moleculares proporcionou ganhos positivos nas avalições genéticas dos animais.

Além de melhorias na habilidade de predição do modelo de norma de reação, o uso de marcadores moleculares permite o conhecimento de genes associados com o peso ao sobreano no gradiente ambiental. Com o estudo de gradientes ambientais do segundo capítulo foi possível identificar genes nos cromossomos 14, 27, 12 e 18 associados ao gradiente ambiental. No entanto, a proporção da variância explicada pelas janelas de 200 SNPs adjacentes é diferente no gradiente ambiental. Houve reclassificação nas janelas de maior variância no gradiente ambiental intermediário indicando que existe variação na expressão dos genes de acordo com as condições ambientais. Para o terceiro capítulo, no estudo do intercepto e da inclinação da curva foram identificados os cromossomos 5, 7 e 14 associados aos parâmetros da G X A. O cromossomo 14 já foi associado às características ponderais em outros estudos com a raça Nelore e em outras raças de bovinos de corte.