

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
CIÊNCIAS AGRÁRIAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ZOOTECNIA
ZOOTECNIA**

PAMELA CARLA MACHADO

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA (GWAS) PARA
CARACTERÍSTICAS DE ESCORE VISUAL DE CONFORMAÇÃO, PRECOCIDADE
E MUSCULOSIDADE NA RAÇA NELORE**

**PONTA GROSSA
2021**

PAMELA CARLA MACHADO

**ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA (GWAS) PARA
CARACTERÍSTICAS DE ESCORE VISUAL DE CONFORMAÇÃO, PRECOCIDADE
E MUSCULOSIDADE NA RAÇA NELORE**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Zootecnia na Universidade Estadual de Ponta Grossa, Área de concentração em Produção Animal, com ênfase em Melhoramento Genético Animal.

Orientador: Prof. Dr. Victor Breno Pedrosa

**PONTA GROSSA
2021**

M149 Machado, Pamela Carla
Estudo de Associação Gênômica Ampla (GWAS) para características de
escore visual de conformação, precocidade e musculosidade na raça Nelore /
Pamela Carla Machado. Ponta Grossa, 2021.
96 f.

Dissertação (Mestrado em Zootecnia - Área de Concentração: Produção
Animal), Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Orientador: Prof. Dr. Victor Breno Pedrosa.

1. Bovinos zebuínos. 2. Desempenho. 3. ssGWAS. 4. Genes candidatos. I.
Pedrosa, Victor Breno. II. Universidade Estadual de Ponta Grossa. Produção
Animal. III.T.

CDD: 636



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE PONTA GROSSA
Av. General Carlos Cavalcanti, 4748 - Bairro Uvaranas - CEP 84030-900 - Ponta Grossa - PR - <https://uepg.br>

TERMO



TERMO DE APROVAÇÃO

PAMELA CARLA MACHADO

“Estudo de associação genômica ampla (GWAS) para características de escore visual de conformação, precocidade e musculosidade na raça Nelore.”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Zootecnia – Mestrado em Zootecnia, Setor de Ciências Agrárias e Tecnologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Ponta Grossa, 25 de agosto de 2021.

Profa. Dr. Victor Breno Pedrosa da Universidade Estadual de Ponta Grossa – (UEPG)

Presidente

Prof. Dr. Luiz Fernando Brito - (Purdue University – EUA)

Membro Externo

Profa. Dra. Fernanda Marcondes de Rezende - (University of Florida - EUA)

Membro Externo

Prof. Dr. Marcelo Ricardo Vicarida – (UEPG)

Suplente



Documento assinado eletronicamente por **Adriana Aparecida Telles**, Secretário(a), em 28/07/2021, às 17:17, conforme art. 1º, III, "b", da Lei 11.419/2006.



Documento assinado eletronicamente por **Victor Breno Pedrosa**, Coordenador(a) do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, em 20/10/2021, às 11:07, conforme Resolução UEPG CA 114/2018 e art. 1º, III, "b", da Lei 11.419/2006.



A autenticidade do documento pode ser conferida no site <https://sei.uepg.br/autenticidade> informando o código verificador 0568644 e o código CRC 4DE81DED.

“ Aos meus pais Carlos e Rosnara por todo o amor somado com apoio emocional e financeiro, a minha irmã pela companhia e compreensão diária, ao meu irmão André pela ternura e acalanto que somente um coração infantil é capaz de proporcionar, ao meu noivo Kauan pelo amor e paciência e a todos meus parentes pontagrossenses pelo incentivo para a conquista dessa etapa, dedico esse trabalho.”

AGRADECIMENTOS

Não existe batalha em que se vença sozinho. No decorrer desta jornada muitas pessoas foram fundamentais para que eu conquistasse mais uma etapa do meu sonho, estando ao meu lado desde o início ou transpondo meu caminho ao longo do percurso.

Primeiramente, agradeço a Deus pelo dom da vida, pela família que me destes, por ter guiado e abençoado meus caminhos, juntamente com a intercessão de Nossa Senhora e São Francisco de Assis, meu santo padroeiro.

Agradeço aos meus pais que aceitaram e cumpriram de maneira excepcional a missão de serem pais, estando comigo em todos os momentos, me dando força, carinho e apoio nas decisões que muitas vezes nem compreendiam, deixando-me livre para seguir minhas próprias escolhas, porém sempre indicando o caminho certo.

Agradeço ao meu pai Carlos por ter me ensinado os maiores valores que se pode ter na vida, mostrando-me desde cedo à importância dos estudos e que este é a ferramenta primordial para chegar onde se almeja.

Agradeço a minha mãe Rosnara por ter sido sempre minha melhor amiga e confidente, ensinando-me a ser uma mulher forte, encarando a vida com coragem, caráter e humildade.

Agradeço aos meus irmãos, Isabela e André pela companhia repleta de muitas risadas, implicância e amor que somente quem tem irmãos pode compreender. Agradeço também as minhas afilhadas Nathaly e Anny pela alegria e inocência que renovam minhas energias.

Agradeço ao meu noivo, Kauan que esteve ao meu lado desde a graduação, me apoiando em cada escolha, mesmo sem concordar com alguma delas. Você é o melhor amigo, amor, conselheiro e parceiro que eu poderia ter, desempenhando cada papel de acordo com o momento. É com você que projeto sonhos para um futuro melhor.

Aos meus parentes de Ponta Grossa por terem me acolhido e financiado durante o período focado nos estudos e pesquisa, dando-me toda a assistência de que precisava. Durante esse tempo estreitei ainda mais o laço com a família Camargo, pois meus tios Roberto e Simone desempenharam o papel de pais e ganhei duas novas irmãs, Jéssica e Jordana, que antes eram apenas primas, assim como agradeço ao Jader pelo aporte emocional, das inúmeras vezes que precisei e corri até

ele pedir um ombro amigo. A Nájila, minha feminista favorita, exemplo de coragem e argumentações quando defende seu ponto de vista, junto com boas taças de vinho e sessões de “Game of Thrones”.

Agradeço também a minha avó materna, Ely, pelas tardes de conversas e mimos, entre uma rodada e outra de chimarrão e ao Vô Miguel, onde quer que esteja, minha gratidão e amor pelas doces lembranças. A minha vó paterna, Eny, o meu muito obrigada pelo incentivo, pelo carinho e as gostosuras feitas com tanto zelo, ao Vô Antônio, o luto aos poucos está virando saudades e seus ensinamentos e perseverança em viver além dos limites, se fixam em minha memória.

Finalizando, agradeço a todos meus Professores desde a minha primeira escola “Toco de Gente”, passando pelas faculdades que me graduei, até os professores do Programa de Pós-Graduação da Universidade Estadual de Ponta Grossa, que diariamente renovam forças para educar em meio a um cenário político e social, cada vez mais caracterizado pelo descaso com a educação e pesquisa.

De maneira especial, agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Victor Breno Pedrosa por ser um mestre digno de inspiração, compartilhando sua sabedoria durante o tempo de atividades laboratoriais no Laboratório de Estudos em Melhoramento Animal – LeMA, fazendo com que todos os integrantes do laboratório sintam-se uma equipe, na qual cada um seja peça fundamental para o desenvolvimento dos trabalhos. Dentro dessa mesma equipe, agradeço em especial ao pessoal da pós-graduação, Gabrieli, Rafaela, Essamai e Henrique, por terem compartilhado comigo seus conhecimentos, além da vivência e experiências que auxiliaram na minha formação pessoal e profissional.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Brito, pelo auxílio na realização deste projeto, por toda sua disponibilidade em compartilhar seus conhecimentos adquiridos e esclarecer dúvidas, quando solicitado.

Finalizando, agradeço a empresa Agropecuária Katayama, pela disponibilidade do banco de dados para realização deste trabalho e ao CNPq e CAPES pela concessão de bolsas e recursos para o desenvolvimento desta pesquisa.

A todos meu sincero, muito obrigada!

“ O novo sempre aparece contra esmagadoras chances estatísticas e suas probabilidades, que, para todos os efeitos práticos, todos os dias equivale a certeza; o novo, portanto, sempre aparece sob o disfarce de um milagre.”

Hanna Arendt

RESUMO

Apesar da grande expressividade do Brasil frente à pecuária de corte, o rebanho bovino brasileiro, em sua maioria é composto por animais zebuínos, que quando comparados a raças taurinas apresentam desempenho e qualidade de carcaça inferior. Características avaliadas por escores corporais como: conformação (CONF), precocidade (PREC) e musculosidade (MUSC) são importantes parâmetros para identificação de animais com morfologia produtiva superior. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) tencionam a compreensão da estrutura genética por meio da expressão de genes que influenciam determinadas características produtivas. O objetivo do trabalho foi implementar GWAS para as características mensuradas por escores visuais CONF, PREC e MUSC para bovinos da raça Nelore, identificando regiões genômicas de maiores efeitos, genes candidatos, além de detectar processos fisiológicos envolvidos na variabilidade fenotípica de tais características. As informações de fenótipos foram coletadas em 20.807 animais, cujo arquivo de pedigree totalizava 39.508 indivíduos. Já as informações de DNA foram extraídas de bovinos genotipados por meio do painel GGP-indicus 35K. As análises foram realizadas pelo método de single-step GWAS (ssGWAS) através dos programas da família BLUPF90, que aferiram as variações para janelas genômicas contendo 10 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) contínuos. Os genes candidatos foram identificados pelo banco de dados ENSEMBL, considerando aqueles cujas regiões apresentaram valores iguais ou superiores a 1% da variância genética aditiva total. As análises subsequentes foram as de ontologia genética (GO, PANTHER) e de redes de conexões de genes (REVIGO), com o propósito de detectar sob quais vias biológicas os genes atuavam, e o efeito associado sobre as características citadas. Para CONF foram identificadas 27 regiões genômicas presentes em 7 cromossomos diferentes, abrigando 27 genes candidatos. Um total de 26 regiões genômicas dispersas em 4 cromossomos, expondo 26 genes candidatos foram encontradas para PREC. Relativo a MUSC, 19 regiões cromossômicas associadas a 26 genes, localizados em 5 cromossomos diferentes foram observados. Os resultados das análises da via ontológica revelaram genes influentes para CONF, incluindo *ALDH9A1*, *RXRG*, *RAB2A* e *CYP7A1*, que estão envolvidos no metabolismo lipídico. Os principais genes identificados para PREC foram o *ELOVL5*, *PID1*, *DNER*, *TRIP12* e *PLCB1*, envolvidos na síntese de ácidos graxos de cadeia longa, regulação dos níveis de colesterol,

metabolismo lipídico e diferenciação muscular. Para MUSC, os genes de maior destaque em vias biológicas que resultam na expressão do desenvolvimento muscular foram o *SEMA6A*, *TIAM2*, *UNC5A* e *UIMC1*. Os genes candidatos relatados neste estudo podem ser futuramente utilizados em programas de melhoramento genético visando o aumento do ganho genético de características de crescimento em bovinos de corte.

Palavras-chave: bovinos zebuínos, desempenho, ssGWAS, genes candidatos.

ABSTRACT

Despite the great expressiveness of Brazil in relation to beef cattle, the Brazilian cattle herd is mostly composed of Zebu genes, which when compared to taurine breeds have lower performance and carcass quality. Characteristics evaluated by body scores such as: conformation (CONF), precocity (PREC) and musculature (MUSC) are important parameters for identifying animals with superior productive morphology. Genomic Wide Association Studies (GWAS) aim to understand the genetic structure through the expression of genes that influence certain productive traits. The objective of the work was to implement GWAS for the characteristics measured by visual scores CONF, PREC and MUSC for Nellore cattle, identifying genomic regions with greater effects, candidate genes, in addition to detecting physiological processes involved in the phenotypic variability of such characteristics. The phenotype information was collected from 20,807 animals, whose pedigree file totaled 39,508 individuals. The DNA information was extracted from genotyped cattle using the GGP-indicus 35K panel. The analyzes were performed by the single-step GWAS method (ssGWAS) using the BLUPF90 family programs, which measured the variations for genomic windows containing 10 continuous single nucleotide polymorphisms (SNPs). Candidate genes were identified by the ENSEMBL database, considering those whose regions presented values equal to or greater than 1% of the total additive genetic variance. The subsequent analyzes were those of genetic ontology (GO, PANTHER) and of gene connection networks (REVIGO), with the purpose of detecting which biological pathways the genes acted on, and the associated effect on the mentioned characteristics. For CONF, 27 genomic regions present in 7 different chromosomes were identified, harboring 27 candidate genes. A total of 26 genomic regions spread across 4 chromosomes, exposing 26 candidate genes were found for PREC. Regarding MUSC, 19 chromosomal regions associated with 26 genes located on 5 different chromosomes were observed. The results of ontological pathway analyzes revealed influential genes for CONF, including *ALDH9A1*, *RXRG*, *RAB2A* and *CYP7A1*, which are involved in lipid metabolism. The main genes identified for PREC were *ELOVL5*, *PID1*, *DNER*, *TRIP12* and *PLCB1*, involved in the synthesis of long-chain fatty acids, regulation of cholesterol levels, lipid metabolism and muscle differentiation. For MUSC, the most prominent genes in biological pathways that result in the expression of muscle development were *SEMA6A*, *TIAM2*, *UNC5A* and *UIMC1*.

The candidate genes reported in this study can be used in the future in breeding programs aiming to increase the genetic gain of growth traits in beef cattle.

Keywords: zebu cattle, performance, ssGWAS, candidate genes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Manhattan plot da porcentagem de variância genética aditiva explicada por janelas de 10 SNPs adjacentes para as características de conformação (CONF), precocidade (PREC) e musculabilidade (MUSC), respectivamente, em bovinos Nelore.....	50
Figura 2 - Cobertura ontológica para conformação em bovinos Nelore	57
Figura 3 - Cobertura ontológica para precocidade em bovinos Nelore	58
Figura 4 - Cobertura ontológica para musculabilidade em bovinos Nelore.....	59
Figura 5. Rede de interação gênica para genes associados à CPM em bovinos Nelore	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estatística descritiva, componentes de variância e herdabilidades para as características de Conformação (CONF), Precocidade (PREC) e Musculosidade (MUSC), em bovinos da raça Nelore.....	48
Tabela 2 - Identificação e descrição de genes localizadas em janelas associadas a escores visuais para conformação (CONF), precocidade (PREC) e musculosidade (MUSC) que explicaram mais de 1% da variância genética aditiva.....	51

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 - REVISÃO DE LITERATURA	16
1.1 INTRODUÇÃO	16
1.2 REVISÃO DE LITERATURA	18
1.2.1 Panorama da produção de carne no Brasil	18
1.2.2 Importância econômica da raça Nelore frente a bovinocultura de corte nacional.....	19
1.2.3 Avaliação de características de escores visuais	20
1.2.4 Organização do genoma bovino.....	22
1.2.6 Marcadores moleculares	24
1.2.7 Estudos de Associação Genômica Ampla.....	26
1.2.8 Análise funcional	28
REFERÊNCIAS.....	30
CAPÍTULO 2 – ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA (GWAS) PARA ESCORES VISUAIS DAS CARACTERÍSTICAS DE CONFORMAÇÃO, PRECOCIDADE E MUSCULOSIDADE EM BOVINOS DA RAÇA NELORE	40
2.1 INTRODUÇÃO	41
2.2 MATERIAL E MÉTODOS.....	43
2.2.1 Fenótipos, genótipos e pedigree	43
2.2.2 Controle de qualidade de dados.....	44
2.2.3 Estudo de associação genômica em etapa única (ssGWAS).....	44
2.2.4 Estimação dos efeitos dos SNPs.....	46
2.2.5 Identificação de genes candidatos e análises funcionais	47
2.3. RESULTADOS	48
2.3.1 Estatística descritiva e componentes de variância:	48
2.3.2 Single-step GWAS	48
2.3.3 Análises funcionais e redes gênicas	56
2.4. DISCUSSÕES	61
2.5 CONCLUSÃO.....	72
REFERÊNCIAS.....	74
APÊNDICE A - TABELA SUPLEMENTAR 1. ENRIQUECIMENTO DE ONTOLOGIA GENÉTICA PARA A CARACTERÍSTICA DE CONFORMAÇÃO CORPORAL EM BOVINOS DA RAÇA NELORE	85

APÊNDICE B - TABELA SUPLEMENTAR 2. ENRIQUECIMENTO DE ONTOLOGIA GENÉTICA PARA A CARACTERÍSTICA DE PRECOCIDADE EM BOVINOS DA RAÇA NELORE.....	87
APÊNDICE C - TABELA SUPLEMENTAR 3. ENRIQUECIMENTO DE ONTOLOGIA GENÉTICA PARA A CARACTERÍSTICA DE MUSCULOSIDADE EM BOVINOS DA RAÇA NELORE.....	89

CAPÍTULO 1 - REVISÃO DE LITERATURA

1.1 INTRODUÇÃO

Diante de um cenário econômico promissor da pecuária frente ao agronegócio nacional, atividades relacionadas à bovinocultura de corte se destacam como fator determinante na manutenção do Brasil como maior exportador mundial de carne bovina, segundo maior produtor e detentor do maior rebanho comercial do mundo (ABIEC, 2018). Entretanto, a grande heterogeneidade dos sistemas brasileiros de produção de bovinos reflete diretamente nos aspectos qualitativos e quantitativos das características de carcaça, reduzindo as margens de lucro e impulsionando a busca de estratégias que resultem em maior produtividade (MILLEN; ARRIGONI, 2013). Outra questão considerável é a tendência do mercado indicando crescente exigência do consumidor em produtos de qualidade, demonstrando necessidade de uma produção animal voltada na viabilidade econômica da atividade de maneira estruturada no controle da cadeia produtiva, que reverta em ganhos mais competitivos (VALDES; DIAZ; OSÓRIO, 2015).

A genética zebuína é considerada a base do rebanho bovino brasileiro, onde 80% dos animais são de raças zebuínas ou oriundas do cruzamento com elas (SANTANA *et al.*, 2016). A grande expressão dessas raças na bovinocultura nacional se deve pela adaptação do genótipo zebu às condições de criação no trópico, destacando a raça Nelore como principal representante da composição genética do rebanho zebuino, sendo também a raça que mais desperta o interesse tanto do meio rural quanto do meio científico pela busca de animais mais precoces que favoreçam a rentabilidade do sistema (KLUSKA *et al.*, 2018). Porém, na média geral, quando comparadas a raças taurinas, a raça Nelore apresenta desempenho produtivo inferior, especialmente em condições de ambiência e manejo mais amenos e estáveis, sem grandes adversidades.

Nesse âmbito, programas de melhoramento genético são ferramentas fundamentais no aumento da rapidez em ganho genético do rebanho, aprimorando a qualidade e o valor agregado da carne bovina (FERRAZ; ELER, 2010). Dentre os programas de melhoramento genético, o uso de escores visuais é considerado uma técnica eficiente na identificação de indivíduos superiores, devido a sua facilidade em permitir a avaliação de uma quantia considerável de animais em curto intervalo de

tempo, do baixo custo de implantação e pela ausência de interferência na integridade física do animal (PATERNO *et al.*, 2017). A metodologia de avaliação de escore visual mais utilizada pelos pecuaristas é denominada CPM, na qual as seguintes características são mensuradas: conformação (CONF), precocidade (PREC) e musculosidade (MUSC).

Atualmente a ascensão das tecnologias genômicas proporciona a genotipagem de milhares de marcadores de DNA dispersos por todo o genoma, em uma metodologia rápida e eficiente. Desde sua implementação a seleção genômica (GS) vem revolucionando a finalidade do melhoramento animal, estimando o valor genético do indivíduo por meio da incorporação simultânea de todas as informações dos marcadores no modelo de predição (MEUWISSEN; HAYES; GODDARD, 2013).

Estudos de associação genômica ampla (GWAS) têm como princípio o uso de dados genômicos no complemento de conjuntos de dados de desempenho para pressupor valores de mérito genéticos que são utilizados nas decisões de seleção (MATUKUMALLI *et al.*, 2009). Dessa forma, estudos de associação genômica consideram as variações no genoma entre indivíduos geneticamente relacionados (BEUZEN; STEAR; CHANG, 2000) como principal fator na expressão fenotípica. Tais variações, denominadas marcadores moleculares podem ser classificadas em vários tipos, sendo os polimorfismos de base única (SNPs) os mais utilizados em estudos de GWAS, devido a sua eficiente capacidade de identificação de QTL que afetam o fenótipo.

A escassez de estudos de associação genômica ampla para características de avaliação visual impulsionam a busca por regiões específicas do genoma que servirão como ferramenta na seleção genética e identificação de genes atuantes na expressão dessas características. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi efetuar estudos de associação genômica ampla (GWAS), com base na metodologia de passo único, para características de conformação, precocidade e musculosidade, avaliadas por escore visual em bovinos da raça Nelore, em busca de possíveis genes candidatos que melhor expliquem as relações moleculares existentes na síntese destas características de interesse econômico.

1.2 REVISÃO DE LITERATURA

1.2.1 Panorama da produção de carne no Brasil

A disparidade dos padrões nas preferências alimentares nos países emergentes acompanhada com o crescimento da população global está causando uma expansão na demanda por alimentos de origem animal, especialmente por produtos cárneos (TILMAN *et al.*, 2011; FAO, 2019). A carne desempenha um papel substancial para uma dieta saudável e equilibrada na saúde humana devido à sua capacidade nutricional em fornecer nutrientes vitais (PEREIRA; VICENTE, 2013), sendo rica em proteínas de alto valor biológico, vitamina B12, vitamina B6, além de conter micronutrientes essenciais como ferro, selênio, zinco e fósforo (WILLIAMS, 2007). A determinação do seu perfil lipídico deriva de fatores relacionados tanto a dieta fornecida ao animal, quanto a raça, que influenciam diretamente na composição dos ácidos graxos presentes no produto (ROTTA *et al.*, 2009).

Atualmente, a produção nacional de carne bovina destaca-se dentre os setores do agronegócio, como importante atividade geradora de empregos e riquezas para o país, com produção de 9,9 mil toneladas (DEPEC, 2019) e lucro de US\$ 7, 79 bilhões em 2019 (ABIEC, 2019), consolidando recordes de volume e faturamento. A aplicação de um sistema de rastreabilidade conforme os padrões internacionais envolvendo toda a cadeia produtiva na bovinocultura de corte, aplicada desde 2002 foi determinante para a expansão da exportação brasileira (KNOLL *et al.*, 2017).

Entretanto, a diversidade de sistema de produção em resposta as variáveis condições ambientais, disseminada em todo território nacional exige um animal com estrutura corporal adaptada, que possibilite a expressão do seu potencial genético e produtivo sob diferentes gradientes ambientais (MOTA *et al.*, 2019). Sendo assim, a conformação anatômica característica de cada raça bovina é um importante parâmetro evolutivo (UTSUNOMIYA *et al.*, 2019), permitindo aos indivíduos condições morfológicas de adaptação aos climas tropicais e subtropicais, tornando-os mais eficientes para situações restritivas de calor, parasitoses, umidade e alimentos com *déficit* nutricional (RAMOS *et al.*, 2021).

1.2.2 Importância econômica da raça Nelore frente a bovinocultura de corte nacional

O Brasil dispõe do maior rebanho bovino comercial do mundo, sendo também o maior exportador de proteína animal (FAO, 2020). A expansão da atividade nas últimas décadas se deve a estratégias políticas de incentivo na parceria entre órgãos públicos e privados em projetos de extensão que fomentaram melhorias nas práticas voltadas a sanidade, produção, nutrição e melhoramento genético animal (MARTHA; ALVES; CONTINI, 2012).

A base genética do rebanho bovino brasileiro é composta por animais zebuínos (*Bos taurus indicus*), dentre os quais, em termos numéricos, se sobressai a raça Nelore, contribuindo em aproximadamente 80% dos bovinos zebuínos efetivos puros e mestiços (ANUALPEC, 2019). Registros históricos afirmam que a inserção da raça Nelore em território nacional data da década de 60, mediante a introdução de cerca de 7.000 indivíduos importados da Índia (VOZZI *et al.*, 2007), sendo a maioria descendentes de seis touros geneticamente superiores, nomeados Taj Mahal, Kurupathy, Rasta, Golias, Kavardi e Godhavari (MAGNABOSCO *et al.*, 1997).

Características relacionadas a adaptabilidade ao clima tropical, resistência a parasitoses, alta fertilidade e rusticidade, permitiram a disseminação da raça Nelore em todo o território brasileiro (OLIVEIRA *et al.*, 2011). Atualmente o gado Nelore corresponde a raça de maior destaque na pecuária nacional frente a produção de indivíduos destinados à exploração comercial.

Ao longo dos anos, o aprimoramento em inovações tecnológicas voltadas aos distintos sistemas de produção e ao melhoramento genético no rebanho bovino Nelore permitiu um aumento no desempenho produtivo e reprodutivo da raça (FERNANDES JÚNIOR *et al.*, 2020). A adoção de estratégias de seleção resultou em ganhos genéticos satisfatórios, verificados através da redução no intervalo de geração (MALHADO *et al.*, 2010). Atendendo ao mérito econômico, as características mais comumente medidas são as que se referem ao crescimento e condições de carcaça de fácil mensuração (SWAN *et al.*, 2012) e que sejam correlacionadas positivamente com características de desempenho ponderal, como os escores visuais, recentemente incluídas em índice de seleção devido a sua satisfatória correlação com a composição corporal (GORDO *et al.*, 2016).

1.2.3 Avaliação de características de escores visuais

Visando o aumento da produtividade, aliado a intenção de atender a demanda do mercado consumidor por produtos de qualidade, o setor pecuário nacional investiu em pesquisas voltadas ao melhoramento genético dos rebanhos bovinos, por meio da promoção da identificação e seleção de indivíduos com precocidade de acabamento, crescimento superiores e com melhores aspectos de qualidade de carcaça (TERAKADO *et al.*, 2015). A descrição morfológica de animais supremos, com maior desempenho sob distintas condições de criação, também pode ser exposta através de avaliações de escores visuais para as características de conformação, precocidade e musculosidade (GORDO *et al.*, 2012; PATERNO *et al.*, 2017), podendo ser reguladas pela modulação de níveis de expressão gênicas e variações no genoma, transmitido entre gerações (ZHOU *et al.*, 2016).

O método referido por Koury Filho (2001), outorga aos animais, escores visuais para as características supracitadas (de 1 a 5), considerando a variação dentro do grupo de contemporâneos. A atribuição de notas é realizada por técnicos devidamente treinados, durante a rotina de tomada de peso e medidas corporais, em uma metodologia de baixo custo, fácil implantação e sem interferir na integridade física do bovino.

A quantificação de carne na carcaça pode ser mensurada considerando seus limites de desenvolvimento muscular, verificado individualmente pelo comprimento corporal e profundidade de costela na característica denominada de conformação (WEBER *et al.*, 2009; SILVEIRA *et al.*, 2017). No processo de criação de gado, a estrutura corporal é uma importante ferramenta de avaliação do valor econômico dos animais (RAZA *et al.*, 2020) por ser um importante indicativo para o peso corporal (AN *et al.*, 2010) e produtividade (PRYCE *et al.*, 2011; HAFID *et al.*, 2018).

Na avaliação visual, a definição de precocidade está relacionado com a capacidade do indivíduo em chegar ao acabamento de carcaça (espessura mínima de gordura subcutânea) no menor tempo possível, onde essa medida foi tomada pelo comprimento dos membros proporcional à profundidade torácica, arqueamento de costelas e deposição muscular (BOLIGON *et al.*, 2016), podendo ser observadas como arredondamentos musculares inseridos em regiões anatômicas específicas como inserção da cauda, ponta de peito, paleta e coluna vertebral (KOURY FILHO; ALBUQUERQUE, 2002).

A estimativa de musculosidade é um importante critério de avaliação nas características qualitativas relacionadas à carne, sendo quantificadas pela extensão e desenvolvimento das massas musculares, assim como sua distribuição nas regiões mais valorizadas comercialmente (SILVEIRA *et al.*, 2017). Portanto, indivíduos com maior massa muscular e melhor distribuição muscular apresentam não somente maiores pesos, como também demonstram melhor rendimento de carcaça, impactando diretamente na rentabilidade do produtor (KOURY FILHO, 2001).

As características morfológicas de conformação, precocidade e musculosidade são importantes parâmetros de avaliação para biotipos funcionais que alternam de super precoces, para extremamente tardios. Estimativas de parâmetros genéticos para essas características e a forma como elas se correlacionam demonstram o potencial do indivíduo para a produção e distribuição corporal de carne (ARAÚJO *et al.*, 2010). As herdabilidades estimadas ao sobreano para os escores de CONF, PREC e MUSC são consideradas, em geral, moderadas, conforme demonstrado na literatura por Koetz Júnior *et al.*, (2017) (0,24; 0,32 e 0,27, respectivamente), em relação a precocidade, característica equivalente observado por Choy *et al.*, (2017) em bovinos Hanwoo obteve herdabilidade de moderada magnitude (0,25), entretanto a mesma característica avaliada em gado Brahman ao sobreano, apontou elevada magnitude (0,48) (KAMPRASERT; DUIJVESTEIJN; VAN DER WERF, 2018), indicando que a seleção das características baseadas em medidas morfológicas, por meio da genética aditiva, corresponde a expectativa da transmissão de genes favoráveis para a progênie.

A seleção para qualquer uma dessas três características gera uma resposta correlacionada positivamente na seleção das outras (KOURY FILHO, 2001; VARGAS *et al.*, 2018; SILVEIRA *et al.*, 2019), podendo ser verificadas nos resultados apresentados por Lima *et al.*, (2010), onde as correlações genéticas de conformação em relação a precocidade e musculosidade foi de 0,65, enquanto que a correlação entre precocidade e musculosidade apresentou valor superior de 0,74. Quando comparadas a outras características de carcaça, escores de estrutura corporal, precocidade de terminação e musculosidade apresentaram moderada correlação genética positiva para área de olho de lombo e alta correlação positiva para características de crescimento (peso ao desmame, peso ao ano e sobreano) (SILVEIRA *et al.*, 2019). Tal fato demonstra que os ganhos genéticos obtidos pelos

escores visuais podem gerar respostas satisfatórias para ganhos de outras características correlacionadas, de mensuração mais complexas.

1.2.4 Organização do genoma bovino

A crescente necessidade de compreensão do genoma bovino envolve o interesse em questões cruciais relacionadas a biologia e evolução dessa espécie, assim como na identificação de mecanismos genéticos associados a expressão fenotípica de características complexas e de interesse comercial (CHILDERS *et al.*, 2011). Tais princípios originaram ferramentas eficazes no processo de antecipação do melhoramento genético dos rebanhos, atendendo a necessidade da cadeia de carnes em maximizar sua produtividade.

Presume-se que o genoma bovino seja constituído por aproximadamente 2,87 bilhões de pares de nucleotídeos (PAREEK *et al.*, 2016), com 21.191 genes relacionados a codificação de proteínas (TRIAINT *et al.*, 2020) e 7.235 RNAs longos não-codificadores (lncRNA) (KERN *et al.*, 2018)). Desse total, 94% dos genes são distribuídos em 29 cromossomos autossômicos e o restante em cromossomos sexuais X e Y (GERR *et al.*, 2009).

Dentre os autossômicos, o BTA1 é o mais longo, medindo 158.534.110 bps, contendo 1.218 genes, enquanto o BTA25 é mais curto, totalizando 42.350.435 bps com 1.611 genes. Em relação à razão entre o comprimento total e o número de genes por cromossomo, o BTA25 possui a maior razão (38,04), enquanto o BTA29 apresenta-se como o cromossomo mais curto e com menor número de genes, já o BTA23 contém a maior quantidade de genes em toda sua extensão, totalizando 1.708 genes (CZECH; GULDBRANDTSEN; SZYDA, 2020).

Szmatola *et al.*, (2019) identificaram várias regiões genômicas com altos níveis de autozigosidade presentes em cromossomos autossômicos em diversas raças bovinas, dentro das quais genes relacionados a fatores de crescimento e características musculares são amplamente expressas por meio da seleção direcional. Além disso, os cromossomos autossômicos são os principais locais que contém regiões específicas de assinaturas de seleção, capazes de diferir cada raça bovina (GURGUL *et al.*, 2020).

1.2.5 A utilização da genômica na seleção de bovinos de corte

A utilização de informações do DNA em programas de melhoramento genético animal tende a potencializar os sistemas de produção na bovinocultura de corte por meio da possibilidade de melhoria no processo de seleção, aumento do ganho genético e redução nos valores de criação dos reprodutores selecionados, os quais podem ser mais facilmente identificados (GODDARD; HAYES, 2007). Das diferentes formas de aproveitamento das informações moleculares, o processo de seleção que agrega informações baseadas no pedigree com previsões extraídas do genoma, tornou-se uma das metodologias mais populares atualmente, (RAMILO; CORTÉS; RECIO, 2014), principalmente devido à redução no intervalo de gerações e aumento da acurácia e intensidade de seleção.

Algumas regiões cromossômicas são polimórficas e exercem influência sobre características continuamente distribuídas, utilizadas como critérios de seleção na produção animal (WOODS, 2014). Essas regiões denominadas *quantitative locus traits* (QTL) estão correlacionadas estatisticamente a variações dessas características dentro de uma população, sendo controlada pela ação cumulativa de alelos em múltiplos loci (SHIMOYAMA *et al.*, 2012)

O mapeamento das regiões envolvidas nas expressões fenotípicas é uma ferramenta eficaz no melhoramento genético bovino considerando que genes diretamente expressos em determinadas características podem ser identificados, contribuindo no direcionamento dos programas de acasalamento (ELFERINK *et al.*, 2012).

Por meio do aprimoramento das técnicas de genotipagem em longa escala é possível obter qualquer informação individual ou de descendência à partir de uma amostra de DNA, permitindo uma seleção mais equilibrada, devido a precisão homogênea da avaliação genômica sob as características selecionadas (BOICHARD; DUCROCQ; FRITZ, 2015). As recentes atualizações da montagem do genoma bovino e os insights sobre as variações estruturais e de sequência gênica expandiu o conhecimento biológico da espécie, gerando um potencial de informações que podem ser adequadas em pesquisas científicas, e aplicadas na pecuária a campo (ZHAN *et al.*, 2011).

Dentre as vantagens da utilização de informações genômicas, o aumento da taxa de progresso genético resultante da precisão de seleção, garantindo que a seleção de pais da próxima geração baseada nos melhores valores produtivos, seja

eficiente num programa de melhoramento (HU; PARK; REECY, 2019). As informações gênicas, também capturam melhor a amostragem mendeliana, quando comparada com as informações de linhagem, permitindo a rastreabilidade da transmissão alélica em pais heterozigotos (GEORGES; CHARLIER, HAYES, 2018).

1.2.6 Marcadores moleculares

O conceito de marcador molecular é baseado nas diferenciações existentes na sequência de DNA de organismos eucarióticos (BEUZEN; STEAR; CHANG, 2000). Dentro do melhoramento genético, os marcadores são avaliados quanto a interferência de seus polimorfismos sobre os genes, numa proporção acima de 1% em cada população, resultando em variações fenotípicas entre indivíduos pertencentes a um mesmo rebanho (WRIGHT, 2005), em uma metodologia investigativa rápida e eficiente (YANG *et al.*, 2013).

A ascensão dos estudos a nível gênico para a seleção de animais de produção permite que marcadores genéticos forneçam análises detalhadas sobre diversidade genética, além de atuar na detecção de genes que influenciam características complexas (ERHARDT; WEIMANN, 2007). Desde sua descoberta, os marcadores foram frequentemente modificados para potencializar sua finalidade no processo de análise do genoma (TENEVA, 2009).

Os primeiros marcadores moleculares detectados ao nível de DNA foram os polimorfismos no comprimento do fragmento de restrição (RFLPs), descritos por Grodzicker *et al.* em 1974. A base molecular desses polimorfismos indica que variações de bases nucleotídicas por inserções, deleções, duplicações e substituições são resultantes de mutações simples e rearranjos de segmento de DNA, que possibilitam a remoção ou criação de novos locais de restrição pela alteração ou substituição de bases nitrogenadas em sítios de ligação de determinadas enzimas (CAIXETA *et al.*, 2009).

Dentre as vantagens na utilização de RFLPs destacavam-se: a alta confiabilidade devido as enzimas de restrição serem conhecidas e fornecerem resultados constantes ao longo do tempo; facilidade na distinção de heterozigotos e homozigotos, indicando co-dominância e neutralidade seletiva verificada em situações em que alelos distintos de determinado gene, lhe concedem a mesma aptidão (YANG

et al., 2013). Já as desvantagens do uso de RFLPs pode ser verificada na metodologia longa, de trabalho intensivo, que exige grandes quantidades de fragmentos de DNA, limitando seu uso na identificação de variantes no genoma dentre as espécies, além de baixa variabilidade por endogamia em animais domésticos, enviesando muitas informações de RFLPs disponíveis (YADAV *et al.*, 2017).

Outra classe de marcadores moleculares importantes em estudos envolvendo estrutura populacional, mapeamento genético e processos evolutivos são os microssatélites, que por definição são considerados repetições simples de sequência de polimorfismos (de até 10 nucleotídeos) em tandem, amplamente distribuídos no genoma, formando regiões genômicas repetitivas (VIEIRA *et al.*, 2016). Os microssatélites são caracterizados como múltiplas repetições codominantes, altamente polimórficos e distribuídos em toda porção eucromática do genoma (BENNET, 2000). Por serem altamente reprodutíveis e de alta resolução, a metodologia de análise mais eficiente é baseada na reação em cadeia da polimerase (PCR), através da utilização de domínios (primers complementares a sequências únicas) para que cada locus de microssatélites seja flanqueado (GARKOVENKO *et al.*, 2018).

Alguns estudos evidenciam que a presença excessiva de microssatélites na região promotora do genoma regula a expressão dos genes eucariotos. Em ambos os cromossomos homólogos, um locus de microssatélites homozigotos tem o mesmo número de repetições, enquanto que um locus de microssatélites heterozigotos possuem diferentes números de repetições para cada alelo. Isso enfatiza a utilidade dos microssatélites na distinção de indivíduos dentro de uma população (OLIVEIRA *et al.*, 2006). Na bovinocultura, a facilidade da genotipagem de microssatélites culminou na criação de grandes bancos de dados, que possibilitou compreensões a respeito da deriva genética entre raças bovina, por meio de análises da estrutura genética e medição precisa da variação genética da população, baseados nos dados computados (BEJA PEREIRA *et al.*, 2003).

Entretanto, devido a diminuição da taxa de amplificação à medida que aumenta a divergência genética entre as espécies (PRIMMER; MERILÄ, 2002), somado a escassez dos polimorfismos em algumas regiões cromossômicas, de modo a retardar o processo de identificação de microssatélites (WAKCHAURE *et al.*, 2015) contribuíram para a substituição desses marcadores em análises genéticas populacionais pela utilização de polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs).

Como o próprio nome sugere, um SNP é um marcador reconhecido pela alteração de apenas uma única base dentro de uma sequência de DNA (LI *et al.*, 2009). Para ser considerado um SNP significativo, a frequência dentro da população do alelo alterado deve ser maior ou igual a 1%. As classes de SNPs são definidas quanto aos mecanismos de mutação, sendo as transições definidas como a alteração de bases de mesma classe (purina-purina e pirimidina-pirimidina) e as transições são as trocas de bases de classes distintas (VIGNAL *et al.*, 2012).

Estudos recentes no sequenciamento de DNA facilitados pelo desenvolvimento da bioinformática, através de softwares de alto rendimento e simplicidade analítica permitiram a ascensão dos painéis de SNPs dentre as classes de marcadores (HEATON *et al.*, 2002). Quando comparados aos microssatélites, os SNPs são mais eficientes nas estimativas multifocais de diferenciação, reprodução e migração nas aplicações genéticas populacionais devido a sua superioridade em reprodutibilidade e menores erros de genotipagem, por apresentarem polimorfismos bialélicos (SEEB *et al.*, 2011).

O uso de SNPs em programas de melhoramento permite a estimativa de genótipos ausentes baseados na imputação de genótipos de parentes genotipados (CHEN; ABECASIS, 2007). Além disso, pode ser uma excelente ferramenta em estudos forenses e comportamentais, por meio de marcadores independentes e heterozigotos que exploram os loci de polimorfismos dispersos por todo o genoma de espécies e populações de interesse (MORIN; LUIKART; WAYNE, 2004).

1.2.7 Estudos de Associação Genômica Ampla

A relação observada entre uma variante genética, oriunda de um conjunto de SNPs no genoma, em uma população com disponibilidade de informações fenotípicas para a identificação dos aspectos hereditários de características quantitativas é denominada associação genômica ampla (GWAS) (HIRSCHHORN; DALY, 2005). O êxito dos estudos de GWAS na detecção de variantes genéticas associadas a características complexas se deve pelo uso da genotipagem de SNPs no mapeamento do efeito do locus de características quantitativas (QTL) (MATUKUMALLI *et al.*, 2009; UTSUNOMIYA *et al.*, 2013).

A eficiência do GWAS na identificação de associações genéticas legítimas advém da qualidade geral dos dados fenotípicos e genotípicos computados. Os

processos envolvidos no controle de qualidade (CQ) dos SNPs são fundamentais na redução de resultados enviesados na caracterização da população estudada (TURNER *et al.*, 2011). Cada análise estatística determinada nos estudos de GWAS necessita de critérios específicos para o CQ, segundo os objetivos da pesquisa (McCLURE *et al.*, 2018), não havendo necessidade de seguir um padrão intrínseco de critérios. Vários estudos de GWAS para características quantitativas em rebanhos de corte utilizam programas computacionais desenvolvidos para o reconhecimento de SNPs e indivíduos imprecisos quanto a taxa de chamada, frequências alélicas do SNPs, marcadores duplicados e inconsistência mendeliana, tanto nos dados de pedigree quanto nos dados genômicos (MASUDA *et al.*, 2009).

Na bovinocultura de corte o interesse em estudos de associação genômica ampla (GWAS) está em ascensão, pois as metodologias disponíveis viabilizam o reconhecimento de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) congruentes a genes de grande efeito sob expressão de características relacionadas à qualidade da carne, possibilitando uma listagem de genes candidatos para o mapeamento do genoma (MAGALHÃES *et al.*, 2016). As análises de GWAS são embasadas por modelos lineares de predição bayesianos genômicos na identificação de locus de características quantitativas e qualitativas (QTL) associados com características complexas e poligênicas (MEUWISSEN; HAYES; GODDARD, 2001).

Dentre as metodologias estatísticas adaptadas para análises de GWAS, o método do “single-step” GBLUP merece destaque pela sua eficiência na mensuração precisa dos efeitos de SNPs e variantes genéticos, incorporando informações de fenótipos e genótipos em indivíduos não genotipados (WANG *et al.*, 2012), permitindo a utilização de informações de todos os animais disponíveis na avaliação genética. Tal procedimento é viável devido à combinação das relações de pedigree com as informações captadas pelos marcadores, convertendo esses dados de valores estimados de reprodução (EBVs) em efeitos e pesos de SNPs, numa abordagem simples e eficiente (LEGARRA *et al.*, 2014). Além disso, essa metodologia destaca-se por possibilitar que todas as análises sejam realizadas simultaneamente, apresentando acurácia similar ou superior as metodologias anteriores de pedigree GBLUP e BLUP genômico (CARDOSO *et al.*, 2015)

A disseminação dos estudos GWAS permitiu o reconhecimento de muitos genes associados a regiões significativas para variadas características de interesse, Nishimura *et al.*, (2012) verificaram que os genes *CHCHD7* e *PLAG1* são fortemente

relacionados, formando uma região intergênica associada à variações causais que interferem na estatura bovina (NISHIMURA *et al.*, 2012).

Essa região abriga um nucleotídeo de característica quantitativa pleiotrópica, denominado *BovineHD1400007259* que atua no desenvolvimento das características de carcaça para peso de junta, bíceps e haste (SONG *et al.*, 2016). Separadamente, o gene *CHCHD7* codifica uma proteína amplamente expressa de função desconhecida na estatura bovina (KARIN *et al.*, 2011) e o *PLAG1* em estudos GWAS, apresentou forte associação com peso de carcaça (LEE *et al.*, 2013).

O desenvolvimento muscular precoce recebe grande influência da classe de proteínas de ácidos graxos de cadeia longa, que abrange os genes da família *ELOVL*, envolvidos no metabolismo de gordura em mamíferos (HAIDAR *et al.*, 2019). Esses genes codificam enzimas diferencialmente expressos em tecidos distintos, com expressão preferencial por substratos de ácidos graxos (JAKOBSSON; WESTERBERG, JACOBSSON, 2006). Os principais ácidos graxos monoinsaturados específicos (MUFA) componentes da carne bovina são codificados pelo gene *ELOVL5* que atua na síntese do ácido palmítico (C16:0), ácido palmitoléico (C16:1), ácido esteárico (C18:0) e ácido oleico (C18:1) (PERGANDE, 2019).

O conteúdo de gordura intramuscular é resultado de múltiplos processos biológicos realizado por ações poligênicas. O gene *TRIP12* possui grande expressão no músculo esquelético de mamíferos (JIN; XIANG, 2019), desempenhando papel fundamental no sistema proteolítico conservado dos mamíferos, por meio da degradação de proteínas (SILVA *et al.*, 2020). Outro gene relacionado ao desenvolvimento muscular em bovinos foi o *MYH10*, membro da superfamília da miosina, atuantes na hidrólise de ATP (OTTERPOHL *et al.*, 2017). Observaram que a região localizada em *MYH10* apresentava um alto nível de desequilíbrio de ligação (LD) entre o SNP superior e os SNPs próximos, sugerindo uma possível assinatura de seleção para peso ao sobreano (ZHUANG *et al.*, 2020).

1.2.8 Análise funcional

Com a ascensão de informações biológicas a nível de DNA, torna-se necessário o aprimoramento de ferramentas de análises do genoma, facilitando a compreensão da arquitetura molecular dos genes envolvidos na expressão de características de interesse na produção animal (GEORGES, 2001). Nesse contexto,

o conhecimento biológico funcional de genes distintos e a maneira como se relacionam na mesma via metabólica, resultando na expressão de características quantitativas, pode ser uma alternativa útil no complemento de estudos de associação (WANG; LI; HAKONARSON, 2010).

O conjunto de informações genômicas e de ontologias gênicas resultante do mapeamento de QTLs estão disponíveis em bancos de dados, desenvolvidos para facilitar a transferência de informações entre concepções distintas da análise genética (HU; PARK; REECY, 2019). Na literatura, evidenciam-se diversos processos biológicos relacionados a características de desempenho e de escores visuais em bovinos de corte que vinculam a regulação genética dessas características, tais como: metabolismo de ácidos graxos, cujos genes da família *CYP* estão envolvidos na biossíntese de ácidos graxos insaturados; contração da musculatura lisa; metabolismo de retinol e glicerolípídeo (DORAN; BERRY; CREEVEY, 2014, 2014).

A maioria dos genes possuem efeito pleiotrópico sobre as características, envolvendo-se em redes gênicas que elevam o nível de complexidade para a compreensão dos mecanismos biológicos, que contribuem para a variação individual dentro do rebanho (HIJAR *et al.*, 2018). Srikanth *et al* (2020) observou que genes associados a espessura de toucinho em gado Hawoo, quando enriquecidos, apresentavam distintas funções relacionadas a regulação de RNA, desenvolvimento neuronal, atividades de fosfolipase e transporte de íons de cálcio.

REFERÊNCIAS

- ABIEC. Exportações Brasileiras de Carne Bovina Brazilian Beef. **Associação Brasileira das Indústrias** Disponível em: <www.brazilianbeef.org.br>. **Exportadoras de Carne**, v. 1, n. 1, p. 1–49, 2019.
- AN, B.; XIA, J.; CHANG, T.; WANG, X.; XU, L.; ZHANG, L.; GAO, X.; CHEN, Y.; LI, J.; GAO, H. Genome-wide association study reveals candidate genes associated with body measurement traits in Chinese Wagyu beef cattle. *Animal Genetics*, v. 50, n. 4, p. 386–390, 2019.
- ANUALPEC. Anuário da Pecuária Brasileira. (2019). São Paulo: FNP Consultoria e Comércio, 2019. Ed. Argos, 400p.
- ARAÚJO, R. O.; RORATO, P. R. P.; WEBER, T.; EVERLING, D. M.; LOPES, J. S.; DORNELLES, M. A. Genetic parameters and phenotypic and genetic trends for weight at weaning and visual scores during this phase estimated for Angus–Nellore crossbred. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 39, n. 11, p. 2398–2408, 2010.
- ASHRAF, M. U; MUSTAFA, M. I. Factors effecting growth, properties and quality of beef meat. *Pacific International Journal*, v. 1, n. 1, p. 1–10, 2018.
- BEJA-PEREIRA, A.; P.ALEXANDRINO, P.; BESSA, I.; CARRETERO, Y.; DUNNER, S.; FERRAND, N.; JORDANA, J.; LALOE, D.; MOAZAMI-GOUDARZI, K.; SANCHEZ, A.; CANŌN, J. Genetic characterization of Southwestern European bovine breeds: A historical and biogeographical reassessment with a set of 16 microsatellites. *Journal of Heredity*, v. 94, n. 3, p. 243–250, 2003.
- BEUZEN, N. D.; STEAR, M. J.; CHANG, K. C. Molecular markers and their use in animal breeding. *The Veterinary Journal*, v. 160, n. 1, p. 42–52, 2000.
- BOICHARD, D.; DUCROCQ, V.; FRITZ, S. Sustainable dairy cattle selection in the genomic era. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, v. 132, n. 2, p. 135–143, 2015.
- CARDOSO, F. F.; GOMES, C. C. G.; SOLLERO, B. P.; OLIVEIRA, M. M.; ROSO, V. M.; PICOLI, M. L.; HIGA, R. H.; YOKOO, M. J.; CAETANO, A. R.; AGUILAR, I. Genomic prediction for tick resistance in Braford and Hereford cattle. *Journal of Animal Science*, v. 93, n. 6, p. 2693-2705, 2015.
- CHEN, W. M.; ABECASIS, G. R. Family-based association tests for genomewide association scans. *American Journal of Human Genetics*, v. 81, n. 5, p. 913–926, 2007.
- CHILDERS, C. P.; REESE, J.; SUNDARAM, J.; VILE, D.; DICKENS, C.; CHILDS, K.; SALIH, H.; BENNETT, A.; HAGEN, D.; ADELSON, D.; ELSIK, C. Bovine Genome Database: integrated tools for genome annotation and discovery. *Nucleic Acids Research*, v. 39, n. 1, p. 830–834, 2011.

CHOY, Y.; LEE, J. G.; MAHBOOB, A.; CHOI, T. J.; RHO, S.H. Genetic correlation between live body measurements and beef cutability traits in Hanwoo steers. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, v. 30, n. 8, p. 1074–1080, 2017.

CZECH, B.; GULDBRANDTSEN, B.; SZYDA, J. Patterns of DNA variation between the autosomes, the X chromosome and the Y chromosome in *Bos taurus* genome. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 1–13, 2020.

DEPEC. Departamento de Pesquisas e Estudos Econômicos do Bradesco. *Participação dos países no balanço mundial*. Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA), v. 1, n. 1, p. 1–48, 2019. Disponível em: < www.economiaemdia.com.br/BradescoEconomiaEmDia>.

DORAN, A. G.; BERRY, D. P.; CREEVEY, C. J. Whole genome association study identifies regions of the bovine genome and biological pathways involved in carcass trait performance in Holstein-Friesian cattle. *BMC Genomics*, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2014.

ELFERINK, M. G.; MEGENS, H. J.; VEREIJKEN, A.; HU, X.; CROOIJMANS, R. P. M. A.; GROENEN, M. A. M. Signatures of Selection in the Genomes of Commercial and Non-Commercial Chicken Breeds. *Plos One*, v. 7, n. 2, p. 1–11, 2012.

ELSIK, C. G.; TELLAM, R. L.; WORLEY, K. C. The Genome Sequence of Taurine Cattle: A Window to Ruminant Biology and Evolution. *Science*, v. 324, n. 5926, p. 522–528, 2009.

ERHARDT E.; WEIMANN C. Use of molecular markers for evaluation of genetic diversity and in animal production. *Archivos Latinoamericanos de Producción Animal*, v. 15, n. 1, p. 63–66, 2007.

FAO (2020). Food and Agriculture Organization of the United Nation. *FAOSTAT Online Database*. Disponível em: < www.fao.org/faostat/en/>.

FEITOSA, F. L. B.; OLIVIERI B.; ABOUJAOUDE, C.; PEREIRA, A.; LEMOS, M.; CHIAIA, H.; BERTON, M.; PERIPOLLI, E.; FERRINHO, A.; MUELLER, L.; MAZALLI, M.; ALBUQUERQUE, L. G.; OLIVEIRA, H.; TONHATI, H.; ESPIGOLAN, R.; TONUSSI, R.; SILVA, R. O.; GORDO, D.; MAGALHÃES, A.; AGUILAR, I.; BALDI, F. Genetic correlation estimates between beef fatty acid profile with meat and carcass traits in Nellore cattle finished in feedlot. *Journal of Applied Genetics*, v. 58, n. 1, p. 123–132, 2017.

FERNANDES JÚNIOR, G. A.; OLIVEIRA, H.N.; CARVALHEIRO.; CARDOSO, D. F.; FONSECA, L. F. S.; VENTURA, R. V.; ALBUQUERQUE, L. G. Whole-genome sequencing provides new insights into genetic mechanisms of tropical adaptation in Nellore (*Bos primigenius indicus*). *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 1–7, 2020.

GARKOVENKO, A. V.; V. V. RADCHENKO.; E. V.; ILNITSKAYA, A. G.; KOSHCHAEV, I. V.; SHCHUKINA, A. A.; BAKHAREV, S. F.; SUKHANOVA. Polymorphism of Cattle Microsatellite Complexes. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 10, n. 6, p. 1545–1551, 2018.

GEORGES, M.; CHARLIER, C.; HAYES, B. Harnessing genomic information for livestock improvement. *Nature Reviews Genetics*. Nature Publishing Group, v. 20, n.3, p.135–156, 2019

GEORGES, M. Recent progress in livestock genomics and potential impact on breeding programs. *Theriogenology*. **Anais...** 1 jan. 2001Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0093691X00004428>>.

GODDARD, M. E.; HAYES, B. J. Genomic selection. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, v. 124, n. 6, p. 323–330, 2007.

GORDO, D. G. M.; BALDI, F.; LÔBO, R. B.; KOURY FILHO, K.; SAINZ, R. D.; ALBUQUERQUE, L. G. Genetic association between body composition measured by ultrasound and visual scores in brazilian Nelore cattle. *Journal of Animal Science*, v. 90, n. 12, p. 4223–4229, 2012.

GORDO, D. G. M.; ESPIGOLAN, R.; TONUSSI, R. L.; JÚNIOR, G. A.F.; BRESOLIN, T.; MAGALHÃES, A. F.; FEITOSA, F. L.; BALDI, F.; CARVALHEIRO, R.; TONHATI, H.; OLIVEIRA, H. N.; CHARDULO, L. A.L.; ALBUQUERQUE, L. G. Genetic parameter estimates for carcass traits and visual scores including or not genomic information. *Journal of Animal Science*, v. 94, n. 5, p. 1821–1826, 2016.

GURGUL, A.; JASIELCZUK, I.; SZMATOŁA, T; SOSIN. B, E.; MAJEWSKA, A.; LITWIŃCZUK, Z. Divergent selection signatures of phenotypic and production traits among conserved and commercial cattle breeds. *Livestock Science*, v. 239, v.1, p. 1–10, 2020.

GORJANC, G.; BATTAGIN, M.; DUMASY, J. F.; ANTOLIN, R.; GAYNOR, C.; HICKEY, J. M. Prospects for cost-effective genomic selection via accurate within-family imputation. *Crop science*, v. 57, n. 1, p. 216–228, 2017.

HAFID, H.; NURAINI, N.; INDERAWATI, I.; KURNIAWAN, W. BALI. Cattle carcass characteristic of different butt shape condition. *IOP Conference series: Earth Environmental Science*, v. 119, n. 1, p. 1–7, 2018.

HAIDAR, S.; RAZA, A.; KHAN, R.; ABDELNOUR, S. A.; HACK, A. E. M. E.; KHAFAGA, A. F.; TAHA, A.; OHRAN, H.; MEI, C.; SCHREURS, N.M.; ZAN, L. Advances of Molecular Markers and Their Application for Body Variables and Carcass Traits in Qinchuan Cattle. *Genes*, v. 10, n. 9, p. 1–24, 2019.

HIJAR, G. C.; ISMAIL, M. A.; CARSTENS, G. E.; GUAN, L. L.; HEGARTY, R.; KENNY, D. A.; MCGEE, M.; PLASTOW, G.; RELLING, A.; ORTIGUES-MARTY, I. Review: Biological determinants of between-animal variation in feed efficiency of growing beef cattle. *Animal*, v. 12, n. 2, p. 321–335, 2018.

HIRSCHHORN, J. N.; DALY, M. J. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nature Reviews Genetics*, v. 6, n. 1, p. 95–108, 2005.

HU, Z. L.; PARK, C. A.; REECY, J. M. Building a livestock genetic and genomic information knowledgebase through integrative developments of Animal QTLdb and CorrDB. *Nucleic Acids Research*, v. 47, n. 1, p. 701–710, 2019.

JAKOBSSON, A.; WESTERBERG, R.; JACOBSSON, A. (2006). Fatty acid elongases in mammals: their regulation and roles in metabolism. *Progress in lipid research*, v. 45, n. 3, p. 237–249, 2006.

JIN, K.; XIANG, M. Transcription factor Ptf1a in development, diseases and reprogramming. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 76, n. 5, p. 921–940, 2019.

KARIM, L.; TAKEDA, H.; LIN, L.; DRUET, T.; ARIAS, J. A.C.; BAURAIN, D.; CAMBISANO, N.; DAVIS, S. R.; FARNIR, F.; GRISART, B.; HARRIS, B. L.; KEEHAN, M. D.; LITTLEJOHN, M. D.; SPELMAN, R. J.; GEORGES, M.; COPPIETERS, W Variants modulating the expression of a chromosome domain encompassing PLAG1 influence bovine stature. *Nature Genetics*, v. 43, n. 5, p. 405–415, 2011.

KERN, C.; WANG, Y.; CHITWOOD, J.; KORF, I.; DELANY, M.; CHENG, H.; MEDRANO, J. F.; VAN EENENNAAM, A. L.; ERNST, C.; ROSS, P.; ZHOU, H. Genome-wide identification of tissue-specific long non-coding RNA in three farm animal species Biological Sciences Genetics. *BMC Genomics*, v. 19, n. 1, p. 1–14, 2018.

KNOLL, S.; MARQUES, C. S. S.; LIU, J.; ZHONG, F.; PADULA, A. D.; BARCELLOS, J. O. J. The Sino–Brazilian beef supply chain: mapping and risk detection. *British Food Journal*, v. 119, n. 1, p. 164–180, 2017.

KOETZ JÚNIOR, C.; ROSO, V. M.; CLAUS, L. A. M.; OLIVEIRA, R. P. L.; FÁVARO, P. C.; BORGES, M. H. F.; BARCELLOS, J. O. J.; RIBEIRO, E. L. Genetic trends for mature body weight, visual scores, and growth traits in Nellore cattle. *Ciência Rural*, v. 47, n. 3, p. 1–6, 2017.

KOURY FILHO, W. Análise genética de escores de avaliações visuais e suas respectivas relações com desempenho ponderal na raça Nelore. 2001. 79p. Dissertação (Mestrado em Qualidade e Produtividade Animal). Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2001.

KOURY FILHO, W. **Análise genética de escores de avaliações visuais e suas respectivas relações com desempenho ponderal na raça Nelore.** 2001. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2001.

KOURY FILHO, W.; ALBUQUERQUE, L.G.; Proposta de metodologia para coleta de dados de escores visuais para programas de melhoramento. In: CONGRESSO BRASILEIRO DAS RAÇAS ZEBUÍNAS, 5, 2002, Uberaba. **Anais [...]** Uberaba, 2002, p. 264–266.

KAMPRASERT, N.; DUIJVESTIJN, N.; VAN DER WERF, J. H. J. Estimation of

genetic parameters for BW and body measurements in Brahman cattle. *Animal*, v. 13, n. 8, p. 1576–1582, 2019.

LEE, S. H.; CHOI, B. H.; LIM, D.; GONDRO, C.; CHO, Y. M.; DANG, C. G.; SHARMA, A.; JANG, G. W.; LEE, K. T.; YOON, D.; LEE, H. K.; YEON, S. H.; YANG, B. S.; KANG, H. S.; HONG, S. K. Genome-Wide Association Study Identifies Major Loci for Carcass Weight on BTA14 in Hanwoo (Korean Cattle). *PLoS ONE*, v. 8, n. 10, p. 1–15, 2013.

LEGARRA, A.; CHRISTENSEN, O. F.; AGUILAR, I.; MISZTAL, I. Single Step, a general approach for genomic selection. *Livestock Science*, v. 166, n. 1, p. 54–65, 2014.

LI, R.; LI, Y.; FANG, X.; YANG, H.; WANG, J.; KRISTIANSEN, K.; WANG, J. SNP detection for massively parallel whole-genome resequencing. *Genome Research*, v. 19, n. 6, p. 1124–1132, jun. 2009.

MAGALHÃES, A. F. B.; CAMARGO, G. M. F.; FERNANDES JUNIOR, G. A.; GORDO, D. G. M.; TONUSSI, R. L.; COSTA, R. B.; ESPIGOLAN, R.; SILVA, R. M. O.; BRESOLIN, T.; ANDRADE, W. B. F.; TAKADA, L.; FEITOSA, F. L. B.; BALDI, F.; ROBERTO CARVALHEIRO, R.; CHARDULO, L. A. L.; ALBUQUERQUE, L. G. Genome-Wide Association Study of Meat Quality Traits in Nellore Cattle. *Plos One*, v. 11, n. 6, p. 1–12, 2016.

MAGNABOSCO, C.U.; CORDEIRO, C.M.T.; TROVO, J.B.F., LÔBO, R. B., JOSAHKIAN, L. A., MARIANTE, A. S. Catálogo de linhagens do germoplasma zebuino: raça Nelore. Brasília: Embrapa–Cenargen, 1997. 52p

MALHADO, C. H. M.; CARNEIRO, P. L. S.; MALHADO, A. C. M.; MARTINS FILHO, R.; BOZZI, R.; LADLE, R. J. Melhoramento genético e estrutura populacional da Raça Nelore na Região Norte do Brasil. *Pesquisa Agropecuaria Brasileira*, v. 45, n. 10, p. 1109–1116, 2010.

MARTHA, G. B.; ALVES, E.; CONTINI, E. Land-saving approaches and beef production growth in Brazil. *Agricultural Systems*, v. 110, n. 1, p. 173–177, jul. 2012.

MCCLURE, M. C.; MCCARTHY, J.; FLYNN, P.; MCCLURE, J. C.; DAIR, E.; O' CONEEELL, D. K.; KEARNEY, J. F. SNP Data Quality Control in a National Beef and Dairy Cattle System and Highly Accurate SNP Based Parentage Verification and Identification. *Frontiers in Genetics*, v. 9, n. 1, p. 1–14, 2018.

MEUWISSEN, T. H. E.; HAYES, B.J.; GODDARD, M.E. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, v. 157, n.1, p. 1819–1829, 2001.

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

MILLEN, D. D.; ARRIGONI, M. D. B. Drivers of change in animal protein production

systems: Changes from 'traditional' to 'modern' beef cattle production systems in Brazil. *Animal Frontiers*, v. 3, n. 3, p. 56–60, 2013.

MORIN, P. A.; LUIKART, G.; WAYNE, R. K. SNPs in ecology, evolution and conservation. *Trends in Ecology and Evolution*, v. 19, n. 4, p. 208–216, 2004.

MOTA, L. F. M.; COSTA, L. S.; GARZÓN, N. A. M.; PASSAFARO, T. L.; SILVA, D. O.; ABREU, L. R. A.; VERARDO, L. L.; BONAFÉ, C. M.; VENTURA, H. T. Unraveling the effect of body structure score on phenotypic plasticity for body weight at different ages in Guzarat cattle. *Livestock Science*, v. 229, n. 1, p. 98–104, 2019.

NISHIMURA, S.; WATANABE, T.; MIZOSHITA, K.; TATSUDA, K.; FUJITA, T.; WATANABE, N.; SUGIMOTO, Y.; TAKASUGA, A. Genome-wide association study identified three major QTL for carcass weight including the PLAG1-CHCHD7 QTN for stature in Japanese Black cattle. *BMC Genetics*, v. 13, n. 1, p. 1–15, 2012.

OECD/FAO (2019), OECD–FAO Agricultural Outlook 2019–2028, OECD Publishing, Paris/Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome.

OLIVEIRA SILVA, R. M.; STAFUZZA, N. B.; FRAGOMENI, B. O.; CAMARGO, G. M. F.; CEACERO, T. M.; CYRILLO, J. N. S. G.; BALDI, F.; BOLIGON, A. A.; MERCADANTE, M. E. Z.; LOURENCO, D. L.; MISZTAL, I.; ALBUQUERQUE, L. G. Genome–Wide Association Study for Carcass Traits in an Experimental Nelore Cattle Population. *Plos One*, v. 12, n. 1, p. 1–14, 2017.

OLIVEIRA, I. M.; PAULINO, P. V. R.; VALADARES FILHO, S. C.; DETMANN, E.; PAULINO, M. F.; GOMIDE, L. A.; DUARTE, M. S.; COUTO, V. R.M. Carcass traits of Nellore, F 1 Simmental × Nellore and F 1 Angus × Nellore steers fed at maintenance or ad libitum with two concentrate levels in the diet. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 40, n. 12, p. 2938–2946, 2011.

OLIVEIRA, E. J.; PÁDUA, J. G.; ZUCCHI, M. I.; VENCovsky, R.; VIEIRA, M. L. C. Origin, evolution and genome distribution of microsatellites. *Genetics and Molecular Biology*, v. 29, n. 2, p. 294–307, 2006.

OTTERPOHL, K. L.; HART, R. G.; EVANS, C.; SURENDRAN, K.; CHANDRASEKAR, I. Nonmuscle myosin 2 proteins encoded by Myh9, Myh10, and Myh14 are uniquely distributed in the tubular segments of murine kidney. *Physiological Reports*, v. 5, n. 23, p. 1–13, 2017.

PAREEK, C. S.; SMOCHYŃSKI, R.; KADARMIDEEN, H. N.; DZIUBA, P.; BŁASZCZYK, P.; SIKORA, M.; WALENDZIK, P.; GRZYBOWSKI, T.; PIERZCHAŁA, M.; HORBAŃCZUK, J.; SZOSTAK, A.; OGLUSZKA, M.; ZWIERZCHOWSKI, L.; CZARNIK, U.; FRASER, L.; SOBIECH, P.; WĄSOWICZ, K.; GELFAND, B.; FENG, Y.; KUMAR, D. Single nucleotide polymorphism discovery in bovine pituitary gland using RNA–seq technology. *Plos One*, v. 11, n. 9, p. 1–25, 2016.

PATERNO, F. M.; BUZANSKAS, M.; KOURY FILHO, W.; LÔBO, R.; QUEIROZ, S. Evaluation of body weight and visual scores for genetic improvement of Nelore cattle. *Tropical Animal Health and Production*, v. 49, n. 3, p. 467–473, 2017.

- PEREIRA, P. M. C. C.; VICENTE, A. F. DOS R. B. Meat nutritional composition and nutritive role in the human diet. *Meat Science*, v. 93, n. 3, p. 586–592, 2013.
- PERGANDE, M. R.; SERNA-PEREZ, F.; MOHSIN, S. B.; HANEK, J.; COLOGNA, S. M. Lipidomic Analysis Reveals Altered Fatty Acid Metabolism in the Liver of the Symptomatic Niemann–Pick, Type C1 Mouse Model. *Proteomics*, v.19, n. 18, p. 1-12, 2019.
- PRYCE, J. E., HAYES, B. J., BOLORMAA, S., GODDARD, M. E. Polymorphic regions affecting human height also control stature in cattle. **Genetics**, v. 187, n. 3, p. 981–984, 2011.
- PRIMMER, C. R.; MERILÄ, J. A low rate of cross–species microsatellite amplification success in Ranid frogs. *Conservation Genetics*, v. 3, n. 1, p. 445– 449, 2002.
- RAMILO, S. T. R.; CORTÉS, L. A. G.; RECIO, Ó.G. Combining genomic and genealogical information in a reproducing kernel hilbert spaces regression model for genome–enabled predictions in dairy cattle. *Plos One*, v. 9, n. 3, p. 1–10, 2014.
- RAMOS, P. V. B.; DA SILVA, L. O. C.; DA COSTA PEREZ, B.; JÚNIOR, R. A. D. A. T.; DE OLIVEIRA MENEZES, G. R.; ALVARENGA, L. C.; TORRES FILHO, R. A.; DUARTE, M. S.; SILVA, F. F. Stayability and consecutive rebreeding ability associated to carcass and growth traits in Brazilian Nellore cattle: a Bayesian framework. *Livestock Science*, v. 1, n. 1, p. 1-16, 2021.
- RAZA, S. H. A.; KHAN, R.; GUI, L.; SCHREURS, N. M.; WANG, X.; MEI, C.; YANG, X.; GONG, C.; ZAN, L. Bioinformatics analysis and genetic polymorphisms in genomic region of the bovine SH2B2 gene and their associations with molecular breeding for body size traits in qinchuan beef cattle. *Bioscience Reports*, v. 40, n. 3, p. 1-14, 2020.
- REICH, D. E.; CARGILL, M.; BOLK, S.; IRELAND, J.; SABETI, P. C.; RICHTER, D. J.; LAVERY, T.; KOUYOU MJIAN, R.; FARHADIAN, S. F.; WARD, R.; LANDER, E. S. Linkage disequilibrium in the human genome. *Nature Research Journal*, v. 411, n. 6834, p. 199–204, 2001.
- ROTTA, P. P.; PRADO, R. M.; PRADO, I. N.; VALERO, M. V.; VISENTAINE, J. V.; SILVA, R. R. The effects of genetic groups, nutrition, finishing systems and gender of Brazilian cattle on carcass characteristics and beef composition and appearance: A review. *Asian–Australasian Journal of Animal Sciences*, v. 22, n. 12, p. 1718–1734, 2009.
- SEEB, L. W.; CARVALHO, G.; HAUSER, L.; NAISH, K.; ROBERTS, S. Single-nucleotide polymorphism (snp) discovery and applications of snp genotyping in nonmodel organisms. *Molecular Ecology Resources*, v. 11, n. 1, p. 1–8, 2011.

SHIMOYAMA, M.; SMITH, J.; HAYMAN, G.; NIGAM, R. Model Organism Databases in Behavioral Neuroscience. *International Review of Neurobiology*, v. 104, n.1, p. 25–46, 2012.

SILVA, D. B. S.; FONSECA, L. F.S.; PINHEIRO, D. G.; MAGALHÃES, A. F.B.; MUNIZ, M. M.M.; FERRO, J. A.; BALDI, F.; CHARDULO, L. A. L.; SCHNABEL, R. D.; TAYLOR, J. F.; ALBUQUERQUE, L. G. Spliced genes in muscle from Nelore Cattle and their association with carcass and meat quality. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 1–13, 2020.

SILVEIRA, D. D.; VARGAS, L.; CAMPOS, G.; SOUZA, F.; BOLIGON, A. Genetic study of visual scores and hip height at different ages in Nelore cattle. *Animal Production Science*, v. 57, n. 4, p. 614–621, 2017.

SILVEIRA, D. D.; VARGAS, L.; PEREIRA, R. J.; CAMPOS, G. S; R; VAZ, R. Z.; LÔBO, R. B.; SOUZA, R. F. P.; BOLIGON, A. A. Quantitative study of genetic gain for growth, carcass, and morphological traits of Nelore cattle. *Canadian Journal of Animal Science*. v. 99, n.2, p. 296–306, 2019.

SONG, Y.; XU, L.; CHEN, Y.; ZHANG, L.; GAO, H.; ZHU, B.; NIU, H.; ZHANG, W.; XIA, J.; GAO, X.; LI, J. Genome-Wide Association Study Reveals the PLAG1 Gene for Knuckle, Biceps and Shank Weight in Simmental Beef Cattle. *PLOS ONE*, v. 11, n. 12, p. 1–5, 2016.

SRIKANTH, K.; PARK, J. E.; JI, S. Y.; KIM, K. H.; LEE, Y. K.; KUMAR, H.; KIM, M.; BAEK, Y. C.; KIM, H.; JANG, G. W.; CHOI, B. H.; LEE, S. D. Genome-wide transcriptome and metabolome analyses provide novel insights and suggest a sex-specific response to heat stress in pigs. *Genes*, v. 11, n. 5, p. 1–19, 2020.

SWAN, A. A.; JOHNSTON, D. J.; BROWN, D. J.; TIER, B.; GRASER, H. U. Integration of genomic information into beef cattle and sheep genetic evaluations in Australia. *Animal Production Science*, v. 52, n. 3, p. 126–132, 2012.

SZMATOŁA, T.; GURGUL, A.; JASIELCZUK, I.; ABEK, T. Z.; ROPKA, M. K.; LITWÍ, N. Z.; BUGNO, P. M. A Comprehensive Analysis of Runs of Homozygosity of Eleven Cattle Breeds Representing Different Production Types. *Animals*, v. 9, n. 1, p. 1–24, 2019.

TENEVA, A. Molecular markers in animal genome analysis. *Biotechnology in Animal Husbandry*, v. 25, n. 5, p. 1267–1284, 2009.

TERAKADO, A. P. N.; BOLIGNON, A.; BALDI, F.; SILVA, J., ALBUQUERQUE, L. G. Genetic associations between scrotal circumference and female reproductive traits in Nelore cattle. *Journal of Animal Science*, v. 93, n. 6, p. 2706–2713, 2015.

TILMAN, D.; BALZERB, C.; HILLC, J.; BEFORT, B. L. Global food demand and the sustainable intensification of agriculture. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 108, n. 50, p. 20260–20264, 2011.

TRIAN, D. A.; LE TOURNEAU, J. J.; DIESH, C. M.; UNNI, D. R.;

SHAMIMUZZAMAN, M.; WALSH, A. T.; GARDINER, J.; GOLDKAMP, A. K.; LI, Y.; NGUYEN, H. N.; ROBERTS, C.; ZHAO, Z.; ALEXANDER, L. J.; DECKER, J. E.; SCHNABEL, R. D.; SCHROEDER, S. G.; SONSTEGARD, T. S.; TAYLOR, J. F.; RIVERA, R. M.; HAGEN, D. E.; ELSIK, C. G. Using online tools at the Bovine Genome Database to manually annotate genes in the new reference genome. *Animal Genetics*, v. 51, n. 5, p. 675–682, 2020.

TURNER, S.; ARMSTRONG, L. L.; BRADFORD, Y.; CARLSON, C. S.; CRAWFORD, D. C.; CRENSHAW, A. T.; ANDRADE, M.; DOHENY, K. F.; HAINES, J. L.; HAYES, G.; JARVIK, G.; JIANG, L.; KULLO, I. J.; LI, R.; LING, H.; MANOLIO, T. A.; MATSUMOTO, M.; MCCARTY, C. A.; MCDAVID, A. N.; MIREL, D. B.; PASCHALL, J. E.; PUGH, E. W.; RASMUSSEN, L. V.; WILKE, R. A.; ZUVICH, R. L.; RITCHIE, M. D.; TURNER, S. Quality control procedures for genome-wide association studies. *Current Protocols in Human Genetics*, v. 68, n. 1, p. 1–19, 2011.

UTSUNOMIYA, Y. T.; MILANESI, M.; FORTES, M. R. S.; PORTO-NETO, L. R. UTSUNOMIYA, A. T. H.; SILVA, M. V. G. B.; GARCIA, J. F.; AJMONE-MARSAN, P. Genomic clues of the evolutionary history of *Bos indicus* cattle. *Animal genetics*, v. 50, n. 6, p. 557–568, 2019.

VARGAS, G.; SCHENKEL, F. S.; BRITO, L. F.; NEVES, H. H. R.; MUNARI, D. P., BOLIGON, A. A.; CARVALHEIRO, R. Unravelling biological biotypes for growth, visual score and reproductive traits in Nellore cattle via principal component analysis. *Livestock Science*, v. 217, n.1, p. 37–43, 2018.

VIEIRA, M. L. C.; SANTINI, L.; DINIZ, A. L.; MUNHOZ, C. F. Microsatellite markers: What they mean and why they are so useful Genetics and Molecular Biology. *Brazilian Journal of Genetics*, v.39, n. 3, p. 312–328, 2016.

VOZZI, P.; MARCONDES, C. R.; BEZERRA L. A. F.; LÔBO, R. B. Pedigree analyses in the Breeding Program for Nellore Cattle. *Genetics and Molecular Research*, v. 6, n. 4, p. 1044–1050, 2007.

WAKCHAURE, R.; GANGULY, S.; PARA, P. A.; PRAVEEN, P. K.; QADRI, K. Molecular Markers and their Applications in Farm Animals: A Review. *International Journal of Recent Biotechnology*, v. 3, n. 3, p. 23–29, 2015.

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

WANG, K.; LI, M.; HAKONARSON, H. Analysing biological pathways in genome-wide association studies. *Nature Reviews Genetics*, v. 11, n. 1, p. 843–854, 2010.

WEBER, T.; RORATO, P. R. N.; LOPES, J. S.; COMIN, J. G.; DORNELLES, M. A.; ARAÚJO, R. O. Genetic parameters and genetic and phenotypic trends for pre-weaning productive and conformation traits for and Aberdeen Angus breed population. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 38, n. 5, p. 832–842, 2009.

WILLIAMS, P. Nutritional composition of red meat. *Nutrition e Dietetics*, v. 64, n. 4, p.

113–119, 2007.

WOODS, L. C. S. QTL mapping in outbred populations: Successes and challenges. *Physiological Genomics*, v. 46, n. 3, p. 81–90, 2014.

WRIGHT, A. F. Genetic Variation: Polymorphisms and Mutations. *Encyclopedia of Life Sciences*, v. 1, n. 1, p. 1–10, 2005.

YADAV, A. K.; TOMAR, S. S.; JHA, A. K.; SINGH, J. Importance of Molecular Markers in Livestock Improvement: A Review. *International Journal of Agriculture Innovations and Research*, v. 5, n. 4, p. 614–621, 2017.

YADAV, V.; SINGH, N.; LAKHANI, N.; BHIMTE, A.; KHARE, A.; YOUSUF, S. Genomic selection and it's application in livestock improvement. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, v. 6, n. 3, p. 1838–1844, 2018.

YANG, W.; KANG, X.; YANG, Q.; LIN, Y.; FANG, M. Review on the development of genotyping methods for assessing farm animal diversity. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, v. 4, n. 1, p. 2–23, 2013.

ZHAN, B.; FADISTA, J.; THOMSEN, B.; HEDEGAARD, J.; PANITZ, F.; BENDIXEN, C. Global assessment of genomic variation in cattle by genome resequencing and high-throughput genotyping. *BMC Genomics*, v. 12, n. 1, p. 1-20, 2011.

ZHOU, Y.; ZHOU, Y.; UTSUNOMIYA, Y.; XU, L.; HAY, E.; BICKHART, D.; ALEXANDRE, P.; ROSEN, B.; SCHROEDER, S.; CARVALHEIRO, R.; NEVES, H. R.; SONSTEGARD, T.; TASSELL, C. V.; FERRAZ, J.; FUKUMASU, H.; GARCIA, J.; LIU, G. Genome-wide CNV analysis reveals variants associated with growth traits in *Bos indicus*. *BMC Genomics*, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2016.

ZHUANG, Z.; XU, L.; YANG, J.; GAO, H.; ZHANG, L.; GAO, X.; LI, J.; ZHU, B. Weighted Single-Step Genome-Wide Association Study for Growth Traits in Chinese Simmental Beef Cattle. *Genes*, v. 11, n. 189, p. 1–13, 2020.

CAPÍTULO 2 – ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÔMICA AMPLA (GWAS) PARA ESCORES VISUAIS DAS CARACTERÍSTICAS DE CONFORMAÇÃO, PRECOCIDADE E MUSCULOSIDADE EM BOVINOS DA RAÇA NELORE

RESUMO

O bovino Nelore é a raça de gado de corte brasileira mais importante economicamente. Estudos de associação do genoma amplo (GWAS) são frequentemente utilizados na identificação de regiões ou variantes genéticas implícitos a fenótipos de interesse, possibilitando a elaboração de estratégias que resultem no aumento da frequência de alelos favoráveis. As características avaliadas por escores visuais são importantes para a pecuária nacional, pois além de serem facilmente avaliadas, são importantes critérios de seleção de indivíduos produtivamente precoces. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi identificar regiões genômicas e vias biológicas associadas à conformação corporal (CONF), precocidade (PREC) e musculosidade (MUSC) em bovinos Nelore. As medições baseadas em escores visuais (ajustadas para 18 meses de idade) foram coletadas em 20.807 indivíduos, com 39.503 animais no arquivo de pedigree. Além disso, 2.775 animais foram genotipados usando o chip SNP *GGP-Indicus* 35K contendo 31.737 SNPs após o controle de qualidade. As análises GWAS de etapa única foram efetuados usando os programas da família BLUPF90. Genes candidatos eram identificados através do banco de dados Ensembl inserido na ferramenta BioMart, enquanto PANTHER e REVIGO foram usados para identificar as principais vias biológicas e STRING para confeccionar as redes intergênicas. Um total de 27 regiões genômicas localizadas em 7 cromossomos distintos e abrigando 27 genes candidatos foram identificados para CONF. Para PREC foram encontradas 26 regiões genômicas dispersas em 4 cromossomos, revelando 26 genes candidatos. Referente a MUSC, foram reconhecidos 19 regiões cromossômicas associadas a 26 genes, localizados em 5 cromossomos diferentes. Os resultados das análises da via ontológica revelaram genes influentes para CONF, incluindo *ALDH9A1*, *RXRG*, *RAB2A* e *CYP7A1*, que estão envolvidos no metabolismo lipídico. Os principais genes identificados para PREC foram o *ELOVL5*, *PID1*, *DNER*, *TRIP12* e *PLCB1*, envolvidos na síntese de ácidos graxos de cadeia longa, regulação dos níveis de colesterol, metabolismo lipídico e diferenciação muscular. Para MUSC, os genes de maior destaque em vias biológicas que resultam na expressão do desenvolvimento muscular foram o *SEMA6A*, *TIAM2*, *UNC5A* e *UIMC1*. Polimorfismos detectados nesses genes candidatos podem ser incorporados em plataformas de genotipagem, aperfeiçoando a precisão da imputação e avaliações genômicas para escores visuais. Além de distinguir mecanismos biológicos associados com a características de crescimento, as principais vias genéticas identificadas também podem ser incluídas em métodos de predição genômica baseados na biologia.

Palavras-chave: bovinos de corte, regiões genômicas, genotipagem, escore visual.

ABSTRACT

Nelore beef is the most economically important breed of Brazilian beef cattle. Genome-wide association studies (GWAS) are often used to identify regions or genetic variants implicit in phenotypes of interest, enabling the development of strategies that result in an increase in the frequency of favorable alleles. The characteristics evaluated by visual scores are important for national livestock farming, because in addition to being easily assessed, they are also important criteria for the selection of productively early individuals. Thus, the objective of this study was to identify genomic regions and biological pathways associated with body conformation (CONF), precocity (PREC) and muscle mass (MUSC) in Nelore cattle. Measurements based on visual scores (adjusted for 18 months of age) were collected from 20,808 individuals, with 39,087 animals in the pedigree file. In addition, 2,775 animals were genotyped using the SNP *GGP-Indicus* 35K chip containing 33,623 SNPs after quality control. The single-step GWAS analyzes were performed using the BLUPF90 family programs. Candidate genes were identified through the Ensembl database inserted in the BioMart tool, while PANTHER and REVIGO were used to identify the main biological pathways and intergenic networks. A total of 27 genomic regions located on 7 different chromosomes and harboring 27 candidate genes have been identified for CONF. For PREC, 26 genomic regions were found scattered on 4 chromosomes, revealing 26 candidate genes. Regarding MUSC, 19 chromosomal regions associated with 26 genes, located on 5 different chromosomes, were recognized. The results of ontological pathway analyzes revealed influential genes for CONF, including *ALDH9A1*, *RXRG*, *RAB2A* and *CYP7A1*, which are involved in lipid metabolism. The main genes identified for PREC were *ELOVL5*, *PID1*, *DNER*, *TRIP12* and *PLCB1*, involved in the synthesis of long chain fatty acids, regulation of cholesterol levels, lipid metabolism and muscle differentiation. For MUSC, the most prominent genes in biological pathways that result in the expression of muscle development were *SEMA6A*, *TIAM2*, *UNC5A* and *UIMC1*. Polymorphisms detected in these candidate genes can be incorporated into genotyping platforms, improving the accuracy of imputation and genomic evaluations for visual scores. In addition to distinguishing biological mechanisms associated with growth characteristics, the main genetic pathways identified can also be included in genomic prediction methods based on biology.

Keywords: beef cattle, genomic regions, genotyping, visual score.

2.1 INTRODUÇÃO

Dentro do processo econômico da atividade pecuária, os animais que apresentam atribuições corporais superiores, como melhor conformação e musculatura, tendem a elevar o lucro da atividade (HAFID *et al.*, 2018). Assim, as

características avaliadas por meio de escores visuais podem ser utilizadas como parâmetros de produtividade, e, por consequência, despertam o interesse dos criadores com relação ao seu potencial seletivo.

Neste contexto, as características de escores visuais relacionadas a carcaça e condições corporais em bovinos de corte apresentam moderadas herdabilidades (TEIXEIRA *et al.*, 2018; KOETZ *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2021) além de coeficientes de correlação genética favoráveis com outras características de interesse econômico como o desempenho corporal em diferentes idades (ABREU *et al.*, 2018; VARGAS *et al.*, 2018; SOUZA *et al.*, 2020), acabamento de carcaça (BOLIGON *et al.*, 2018; MORAES NETO *et al.*, 2018; SILVEIRA *et al.*, 2018;) e rendimento de carcaça (CANCIAN *et al.*, 2014; STEWART *et al.*, 2020). Com isso, tais características podem ser adotadas como critério de seleção em programas de melhoramento genético de bovinos que almejam melhorar os indicadores associados ao abate. Adicionalmente, as características de escores visuais são, via de regra, avaliadas em idades precoces, antes da fase final de acabamento, o que permite antecipar o processo de seleção individual, facilitando o processo de escolha dos futuros reprodutores (VIANA *et al.*, 2020).

A utilização de informações moleculares aos programas de seleção de bovinos vêm sendo bastante difundida devido à inclusão de informações dos mecanismos biológicos em níveis gênicos, capazes de complementar os bancos de dados das análises genéticas convencionais (DJARI *et al.*, 2013; FLEMING *et al.*, 2018).

A utilização da genômica na identificação de genes ou regiões cromossômicas com efeitos significativos para características relacionadas à produção e qualidade da carne é considerada uma alternativa eficiente, pois grande parte da variação dessas características é resultante da ação de genes de efeitos aditivos (ZUIN *et al.*, 2012). Os estudos referentes a associação genômica ampla (GWAS) possibilitam o reconhecimento de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), congruentes a genes de grande efeito sob expressão de características relacionadas à qualidade da carne, possibilitando uma listagem de genes candidatos para o mapeamento do genoma (MAGALHÃES *et al.*, 2016; FRIDAÏUS *et al.*, 2020; MARTINS *et al.*, 2021).

Carrenõ *et al.*, (2019), notaram janelas de SNPs distintas com pequenas porcentagens da variação genética aditiva associadas a conformação corporal precocidade e musculabilidade. Esses autores observaram a natureza poligênica dessas características, pois as regiões associadas a genes com percentuais

significativos de variância genética aditiva estavam relacionados à múltiplos processos e funções biológicas de desenvolvimento corporal. Silva et al., (2019) encontraram SNPs para CONF e PREC em vários cromossomos dispersos em janelas genômicas que localizavam genes associados ao crescimento e desenvolvimento corporal, metabolismo energético e proteico e homeostase, com destaque para os genes *OMA1* e *FFGY*.

Muitos genes relacionados ao crescimento e desenvolvimento do músculo esquelético de bovinos foram encontrados por diversos autores (SÁNCHEZ *et al.*, 2010; MOHAMMADABADI *et al.*, 2021), sendo o gene *MSTN* (miostatina) o mais estudado como regulador do desenvolvimento muscular esquelético, devido a sua deficiência estar relacionada ao aumento de massa muscular conhecida como musculatura dupla (AIELLO; PATEL, LASAGNA, 2018). Mateescu, Garrick e Reecy forneceram informações essenciais sobre mecanismos biológicos que resultam em fenótipos complexos, associados ao desenvolvimento muscular e qualidade de carne, como: metabolismo celular, síntese e degradação de proteína, glicólise e gliconeogênese.

O enfoque da inclusão dos dados fenotípicos e genômicos em análises de rede de coexpressão gênica viabiliza a compreensão de questões biológicas complexas e específicas referentes ao mecanismo de expressão de características de carcaça, expressa pela ação conjunta da interconexão de vários genes significativos (NOLTE *et al.*, 2019).

Com isto, o objetivo do presente trabalho foi realizar um estudo de associação genômica ampla, utilizando a abordagem single-step (ssGWAS), com a finalidade de identificar genes candidatos e suas funções biológicas associados a características de conformação, precocidade e musculosidade em bovinos da raça Nelore.

2.2 MATERIAL E MÉTODOS

2.2.1 Fenótipos, genótipos e pedigree

Foram utilizados neste estudo informações de conformação, precocidade e musculosidade, mensuradas aos 18 meses de idade, em 20.807 bovinos da raça Nelore, nascidos entre 2009 e 2018, provenientes de rebanhos localizados nos estados de São Paulo, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, oriundos do banco de

dados da Agropecuária Katayama Ltda, Brasil. O arquivo completo de pedigree continha 39.503 animais, com profundidade de três gerações.

Do total, 2.775 indivíduos possuíam informações genótípicas provenientes de análises realizadas com base em um painel de SNPs *GGP-Indicus* 35K (Neogen Company, Lansing, Michigan, USA), contendo 35.247 SNPs. A extração do material genético foi realizada a partir das amostras de folículos pilosos dos animais, seguindo o protocolo baseado na extração com Fenol-Clorofórmio (SAMBROOK; FRITSCH; MANIATIS, 1989). Consequente, as concentrações de DNA (ng/uL) juntamente com o seu grau de pureza foram determinadas por espectrofotometria (Nanodrop – Thermo Fisher Scientific Waltham Massachusetts, EUA).

2.2.2 Controle de qualidade de dados

O controle de qualidade foi realizado por meio do pacote BLUPF90 (MISZTAL *et al.*, 2018). Os critérios considerados no controle de qualidade descartaram indivíduos e SNPs com Call rate abaixo de 0.9 (90% dos genótipos determinados); SNPs não autossômicos, SNPs de posição desconhecida ou duplicados; SNPs com alelo de menor frequência (MAF) $< 0,05$; SNPs que falharam no teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) $\leq 10^{-5}$ e SNPs fortemente correlacionados ($r^2 > 0,995$). Após controle de qualidade, o conjunto final de SNPs foi de 31.737 os quais foram considerados para os estudos de associação. Por fim, informações fenótípicas que excederam $\pm$ três desvios padrão com relação à média, dentro do grupo de contemporâneo, foram consideradas *outliers* e removidas do banco de dados.

2.2.3 Estudo de associação genômica em etapa única (ssGWAS)

O método ssGBLUP, proposto por Wang *et al.* (2012), foi utilizado para realização das análises de associação genômica, por meio dos programas da família BLUPF90 (MISZTAL *et al.*, 2018). O módulo AIREMLF90 (MISZTAL *et al.*, 2002) foi utilizado para estimar os componentes de variância e parâmetros genéticos, considerando-se o critério de convergência de 10^{-12} , determinado. O módulo RENUMF90 foi utilizado na extração de dados para fenótipos, linhagens e marcadores genômicos no formato de arquivo bruto. O módulo PREGSF90 (AGUILAR *et al.*, 2014) foi aplicado para estruturação da matriz de relacionamento híbrida (AGUILAR *et al.*,

2010), a qual considera em sua composição, animais genotipados e não genotipados. Sequencialmente, utilizou-se o BLUPF90, responsável pelo processamento de equações de modelos mistos. Finalizando, o módulo postGSf90 foi usado para retroceder os valores genômicos estimados e apresentar as soluções dos efeitos dos SNPs para cada característica.

As três características foram analisadas sob o mesmo modelo animal, conforme descrito abaixo:

$$y = Xb + Za + e$$

onde **y** representou um vetor de observações fenotípicas; **X** é a matriz de incidência relacionando os fenótipos aos efeitos fixos, **b** foi o vetor de efeitos fixos, os quais consideraram a idade na medida como covariável linear e quadrática, além do grupo de contemporâneo (fazenda, ano/estação de nascimento, grupo de manejo e sexo); **Z** é a matriz de incidência que relaciona os efeitos aleatórios ao fenótipo; **a** é o vetor de efeitos genéticos aditivos; **e** é o vetor de efeitos residuais.

As variâncias de **a** e **e** são representados por:

$$\text{Var} \begin{bmatrix} \mathbf{a} & \mathbf{e} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} H\sigma_a^2 & 0 \\ 0 & I\sigma_e^2 \end{bmatrix}$$

em que: σ_a^2 é a variância genética aditiva direta e σ_e^2 é a variância residual. **H** é a matriz que combina a matriz de pedigree e a matriz de informação genômica, conforme apresentado por (AGUILAR *et al.*, 2010). **I** é uma matriz identidade. A inversa da matriz **H** é representada pela equação:

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

onde **A** é a matriz de pedigree para todos os animais; **A₂₂** é a matriz de relacionamento dos animais genotipados; e **G** é a matriz de relacionamento genômico, como recomendado por (VanRaden, 2008).

$$\mathbf{G} = \mathbf{W}\mathbf{D}\mathbf{W}' \frac{1}{q}$$

onde $\mathbf{W}$ é a matriz de conteúdo gênico, ajustada para as frequências alélicas, $\mathbf{D}$ é a matriz de pesos atribuídos aos SNPs (inicialmente $\mathbf{D} = \mathbf{I}$), e $q = \sum_{i=1}^M 2p_i(1-p_i)$ é o fator de normalização.

2.2.4 Estimação dos efeitos dos SNPs

Os efeitos dos SNPs, assim como seus pesos, foram estimados com base em três iterações. As iterações foram realizadas conforme proposto por Wang et al. (2012):

$$\mathbf{D}(t) = \mathbf{I}$$

$$\mathbf{G}_{(t)} = \frac{\mathbf{W}\mathbf{D}_{(t)}\mathbf{W}'}{\sum_{i=1}^M 2p_i(1-p_i)}$$

onde t é o número da iteração. Os efeitos dos SNPs ($\hat{u}$) foram obtidos como :

$$\hat{u} = \lambda \mathbf{D}\mathbf{W}'\mathbf{G}^{-1}\hat{a}g = \mathbf{D}\mathbf{W}'[\mathbf{W}\mathbf{D}\mathbf{W}']^{-1}\hat{a}g$$

onde $\hat{a}g$ é um vetor dos efeitos genéticos dos animais genotipados, que foi representado pela função dos efeitos dos SNPs ($\hat{a}g = \mathbf{W}\mathbf{u}$); $\mathbf{W}$ é a matriz os genótipos para cada locus; $\hat{u}$ é vetor de efeitos dos SNPs; λ é a razão da variância, calculada conforme VanRaden, 2008; $\mathbf{D}$ é a matriz de pesos atribuídos aos SNPs; e $\mathbf{G}$ é a matriz de relacionamento genômico, conforme demonstrado acima. O modelo abaixo foi utilizado para calcular os pesos dos SNPs:

$$d_{i(t=1)} = \hat{u}_{i(t)}^2 / 2p_i(1-p_i)$$

onde i = SNP i . Por fim, o programa calcula $\mathbf{G}$ com os novos pesos atribuídos aos marcadores:

$$G_{(t+1)} = \frac{WD_{(t+1)} W'}{\sum_{i=1}^M 2p_i(1-p_i)}$$

Os resultados de ssGWAS foram apresentados com base na proporção da variância aditiva total, explicada por uma janela genômica de 10 SNPs adjacentes (Zhang et al., 2016), conforme representado a seguir:

$$\frac{\text{var}(\text{window}_i)}{\sigma_a^2} \times 100\% = \frac{\sum_{j=1}^{10} \text{var}(\hat{u}_j)}{\sigma_a^2} \times 100\%$$

Onde window_i é o valor genético aditivo da janela genômica i ; σ_a^2 é a variância genética aditiva total para uma característica, e $\hat{u}_j$ é o efeito do SNP j dentro da janela genômica i .

2.2.5 Identificação de genes candidatos e análises funcionais

As regiões cromossômicas contendo SNPs significativos foram exploradas através da identificação dos genes, utilizando janelas genômicas que explicam mais de 1,0% da variação genética, selecionadas como possíveis regiões QTL associadas as três características visuais em bovinos Nelore. A lista de genes candidatos foi determinada considerando-se os intervalos iguais ou abaixo de 120 kb (*threshold* definido com base no nível de desequilíbrio de ligação), por meio da ferramenta BioMart, utilizando o banco de dados Ensembl Genes e o genoma referência de bovinos ARS-UCD1.2.

Visando o aprimoramento da compreensão envolta dos mecanismos e processos biológicos compartilhado por esses genes candidatos, foram realizadas análises de enriquecimento GO, por meio das ferramentas de anotação funcional do minerador de banco de dados PANTHER (Mi et al., 2017) e expostas graficamente em blocos de cobertura ontológica pelo software REVIGO (SUPEK et al., 2011). As redes de conexão gênica foram construídas com os recursos da plataforma STRING, com a finalidade de identificar e facilitar a compreensão das interações entre genes e sua contribuição na expressão de características produtivas complexas e poligênicas em bovinos de corte.

2.3. RESULTADOS

2.3.1 Estatística descritiva e componentes de variância:

A estatística descritiva, bem como componentes de variância e herdabilidades, para as características de escores visuais mensuradas ao sobreano em bovinos Nelore estão apresentadas na Tabela 1. Observou-se que o número de indivíduos e a pontuação mínima e máxima foram análogos para todas as características, pois são ponderadas pela mesma metodologia em momentos subsequentes. As herdabilidades estimadas para as três características foram de moderada magnitude, variando entre 0,33 para conformação, até 0,38 para musculosidade.

Tabela 1. Estatística descritiva, componentes de variância e herdabilidades para as características de Conformação (CONF), Precocidade (PREC) e Musculosidade (MUSC), em bovinos da raça Nelore.

Variável	N	Média	±Dp.	Mín	Máx	σ^2_a	σ^2_e	σ^2_p	h^2
CONF	20808	3,39	0,963834	1	5	0,28	0,56	0,84	0,33
PREC	20808	3,46	0,971369	1	5	0,32	0,53	0,85	0,37
MUSC	20808	3,11	0,98528	1	5	0,33	0,52	0,85	0,38

Fonte: A autora.

N – Número de animais participantes da análise.

D.P. – desvio padrão

Mín – valor mínimo apresentado para cada característica.

Máx – valor máximo apresentado para cada característica.

σ^2_a – variância genética aditiva

σ^2_e – variância genética aditiva

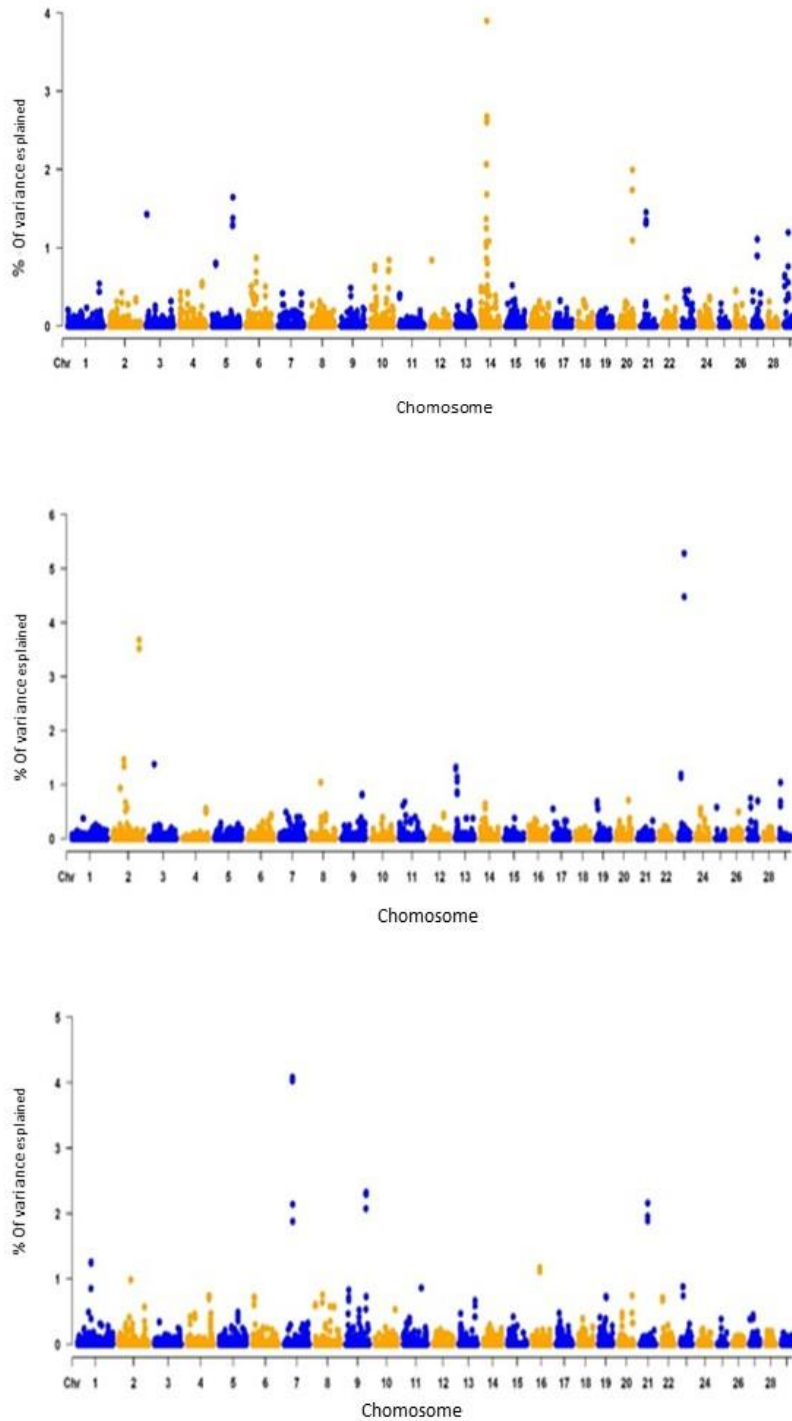
h^2 – herdabilidade

Os valores para cada característica variaram da pontuação de escore mínima (1) para a pontuação máxima (5), indicando a variabilidade dos animais no rebanho, desde animais muito ruins/fracos (baixíssima cobertura de gordura subcutânea e pouca massa muscular) até animais superiores/ótimo (excelente acabamento de carcaça e desenvolvimento muscular em pontos específicos como o antebraço, paleta, lombo, e garupa).

2.3.2 Single-step GWAS

Os resultados das análises ssGWAS foram demonstrados com base na proporção da variação genética aditiva total, explicada por 10 janelas de SNPs consecutivas, onde para a característica de conformação, um total de 27 regiões genômicas com maiores efeitos (variação genética aditiva >1,0%) foram identificadas nos cromossomos BTA3, BTA5, BTA14, BTA20, BTA21, BTA 27 e BTA29 (Figura 1), revelando 27 genes envolvidos na manifestação fenotípica desta característica (Tabela 2). A região genômica de maior pico foi encontrada no BTA14 26217826:26253265, associada ao gene *RAB2A*.

Figura 1. *Whait single-step GWAS Manhattan plot* da porcentagem de variância genética aditiva explicada por janelas de 10 SNPs adjacentes para as características de conformação (CONF), precocidade (PREC) e musculosidade (MUSC), respectivamente, em bovino.



Eixo x – cromossomos autossômicos.

Eixo y – porcentagem da variância genética aditiva explicada.

Fonte: A autora

Para PREC, foram encontradas 26 regiões genômicas com variância explicada acima de 1%, distribuídas ao longo dos cromossomos BTA2, BTA3, BTA8 e BTA23. Essas regiões abrigaram 26 genes e explicaram individualmente de 5,28% a 1,04% da variância genética aditiva total que, juntas, explicaram 59,41% da variância genética total. Dentre as regiões genômicas associadas a precocidade, a região que apresentou o maior pico foi encontrada no BTA23 25165091:25171927, associado ao gene *GSTA5*.

Para musculosidade foram localizadas 19 regiões genômicas ao longo dos cromossomos BTA1, BTA7, BTA9, BTA16, BTA21, responsáveis pelos maiores efeitos sobre a característica com variância genética aditiva total de 38,12% e 19 genes associados, na qual o gene *SEMA6A* localiza-se na região de maior pico.

A Tabela 2, além de expor os genes identificados pelos marcadores para as três características conforme sua localização e posição cromossômica, oferece informações sobre os valores das variâncias genéticas aditivas, importante parâmetro na explicação da influência de cada gene sobre a característica analisada.

Tabela 2. Identificação e descrição de genes localizadas em janelas associadas a escores visuais para conformação (CONF), precocidade (PREC) e musculosidade (MUSC) que explicaram mais de 1% da variância genética aditiva.

(continua)

BTA	Região genômica	Var (%)			Gene	Distância	Descrição
		CONF	PREC	MUSC			
1	60273018:60301377			1,259	<i>GAP43</i>	20 kb	Proteína associada ao crescimento 43
1	60476799:60504874			1,236	<i>LSAMP</i>	Na posição	Proteína da membrana associada ao sistema límbico
2	117076082:117094178		3,683		<i>PID1</i>	Na posição	Domínio de interação fosfotirosina contendo 1
2	117441080:117623992		3,521		<i>DNER</i>	Na posição	Delta / EGF do tipo entalhe contendo repetições
2	117857150:117859391		3,521		<i>TRIP12</i>	Na posição	Interator 12 do receptor de hormônio tireoidiano
2	48421237:48808281		1,465		<i>ACVR2A</i>	50 kb	Receptor de ativina A tipo 2A

Tabela 2. Identificação e descrição de genes localizadas em janelas associadas a escores visuais para conformação (CONF), precocidade (PREC) e musculosidade (MUSC) que explicaram mais de 1% da variância genética aditiva.

(continua)

BTA	Região genômica	Var (%)			Gene	Distância	Descrição
		CONF	PREC	MUSC			
3	21859096:21925914		1,377		<i>GJA5</i>	20 kb	Proteína de junção de lacuna alfa 5
3	21653070:21722429		1,377		<i>GPR89A</i>	25 kb	Receptor acoplado à proteína G 89A
3	21542305:21628711		1,377		<i>RNF115</i>	30 kb	Proteína de dedo anelar 115
3	21778330:21791863		1,377		<i>GJA8</i>	30 kb	Proteína de junção de lacuna alfa 8
3	3164474:3192425	1,427			<i>TMCO1</i>	Na posição	Domínios transmembran a e bobina enrolada <i>Bos taurus 1</i> (TMCO1), mRNA.
3	3033833:3060955	1,427			<i>UCK2</i>	Na posição	Uridina-citidina-quinase 2
3	3212293:3249677	1,427			<i>ALDH9A1</i>	10 kb	Aldeído desidrogenase 9 membro da família A1
3	3310029:3310881	1,427			<i>MGST3</i>	40 kb	Glutathione S-transferase 3 microsomal
3	3431614:3345407	1,427			<i>LRRC52</i>	50 kb	Repetição rica em leucina contendo 52
3	3470729:3536373	1,423			<i>RXRG</i>	3 kb	Receptor gama de retinóide X
5	90610566:90837005	1,646			<i>PLEKH A5</i>	Na posição	Domínio de homologia de pleckstrina contendo A5
5	90271919:90351449	1,291			<i>AEBP2</i>	120 kb	Proteína de ligação 2 AE
7	36887774:37185124			4,083	<i>SEMA6A</i>	120 kb	Semaforina 6A
7	37928274:37983978			2,139	<i>FAF2</i>	Na posição	Fas associado ao membro da família de fatores 2
7	37857202:37909672			2,139	<i>HIGD2A</i>	20 kb	HIG1 membro da família de domínio induzível por hipóxia 2A

Tabela 2. Identificação e descrição de genes localizadas em janelas associadas a escores visuais para conformação (CONF), precocidade (PREC) e musculosidade (MUSC) que explicaram mais de 1% da variância genética aditiva.

(continua)

BTA	Região genômica	Var (%)			Gene	Distância	Descrição
		CONF	PREC	MUSC			
7	38116057:38126424			2,138	<i>TSPAN 17</i>	50 kb	Tetraspanina 17
7	38306218:38331961			1,879	<i>UNC5A</i>	Na posição	Receptor A de unc-5 netrina
7	38345801:38352118			1,878	<i>HK3</i>	Na posição	Hexoquinase 3
7	38385427:38410913			1,878	<i>UIMC1</i>	Na posição	Motivo de interação ubiquitina contendo 1
8	45494923:45527302		1,041		<i>FAM18 9A2</i>	Na posição	Família com similaridade de sequência 189
8	45648545:45806337		1,041		<i>APBA1</i>	Na posição	Membro A da família A de ligação à proteína precursora beta amilóide
8	45324486:45403166		1,040		<i>TJP2</i>	Na posição	Proteína de junção apertada 2
9	91663611:91732039			2,324	<i>TIAM2</i>	80 kb	GEF associado a TIAM Rac1
9	91886978:91936136			2,323	<i>CLDN2 0</i>	10 kb	Claudin 20
9	91496960:91538184			2,311	<i>SCAF8</i>	Na posição	Fator 8 associado ao CTD relacionado ao SR
9	91134263:91182225			2,292	<i>CNKSR 3</i>	Na posição	Membro da família CNKSR 3
13	2522361:2553000		1,324		<i>LAMP5</i>	22 kb	Membro da família 5 da proteína de membrana associada ao lisossoma
13	1912749:2287678		1,310		<i>PLCB4</i>	21 kb	Fosfolipase C beta 4
13	7845572:7852824		1,142		<i>FRLT3</i>	40 kb	Proteína transmembran a 3 rica em fibronectina leucina
14	26217826:26253265	3,898			<i>RAB2A</i>	Na posição	Família de oncogene membro RAS

Tabela 2. Identificação e descrição de genes localizadas em janelas associadas a escores visuais para conformação (CONF), precocidade (PREC) e musculosidade (MUSC) que explicaram mais de 1% da variância genética aditiva.

(continua)

BTA	Região genômica	VAR (%)			Gene	Distância	Descrição
		CONF	PREC	MUSC			
14	26453389:26482710	2,677			<i>CHD7</i>	Na posição	Proteína 7 de ligação ao DNA da cromodomaina helicase
14	25866853:25887784	2,601			<i>CA8</i>	100 kb	Anidrase carbônica 8
14	24651537:24675169	2,062			<i>CYP7A1</i>	20 kb	Colesterol 7 α -hidroxilase
14	24590812:24624435	1,368			<i>UBXN2B</i>	Na posição	Proteína 2B do domínio UBX
14	24373031:24396836	1,251			<i>FAM110B</i>	Na posição	Família com semelhança de sequência 110 membros B
14	25079291:25258596	1,245			<i>TOX</i>	Na posição	Caixa de grupo de alta mobilidade associada à seleção de timócitos
14	36011003:36195954	1,083			<i>KCNB2</i>	Na posição	Membro B da subfamília B de canais dependentes de tensão de potássio
14	23883121:24011986	1,016			<i>BPNT2</i>	120 kb	3'(2'), 5'-bisfosfato nucleotidase 2
16	34020390:34166299			1,170	<i>CEP170</i>	5 kb	Proteína centrossomal 170
16	34431274:34439744			1,114	<i>PLD5</i>	Na posição	Membro da família fosfolipase D 5
20	61641222:61706531	1,995			<i>CTNND2</i>	Na posição	Delta de catenina 2
21	35032718:35183150			2,157	<i>STXBP6</i>	Na posição	Proteína 6 de ligação à sintaxe
21	34641526:34712491			1,957	<i>STOML1</i>	40 kb	Estomatina como 1
21	34785250:34813843			1,956	<i>GZMB</i>	10 kb	Granzima B
21	34664967:34672830			1,884	<i>LOXL1</i>	Na posição	Lisil oxidase como 1
21	25045675:25045726	1,452			<i>BTBD1</i>	Na posição	Domínio de homologia de pleckstrina contendo A5

Tabela 2. Identificação e descrição de genes localizadas em janelas associadas a escores visuais para conformação (CONF), precocidade (PREC) e musculosidade (MUSC) que explicaram mais de 1% da variância genética aditiva.

(continua)

BTA	Região genômica	VAR (%)			Gene	Distância	Descrição
		CONF	PREC	MUSC			
21	25194048:25229486	1,352			<i>MORF4 L1</i>	5 kb	Fator de mortalidade 4 como 1
21	24933056:24947938	1,328			<i>TM6SF 1</i>	Na posição	Membro 1 da superfamília transmembrana 6
21	24484472:24509041	1,328			<i>ADAMT SL3</i>	Na posição	ADAMTS como 3
21	24597677:24614322	1,307			<i>SH3GL 3</i>	Na posição	Domínio SH3 contendo GRB2 como 3, endofilina A3
21	24843672:24921366	1,307			<i>HDGFL 3</i>	Na posição	HDGF como 3
23	25165091:25171927		5,282		<i>GSTA5</i>	Na posição	Glutathione S-transferase alfa 5
23	25232601:25272669		5,281		<i>CILK1</i>	Na posição	Quinase associada à iciliogênese 1
23	25438003:25474020		5,281		<i>ELOVL 5</i>	Na posição	Elongase 5 de ácidos graxos
23	25541686:25669376		5,281		<i>BOLA-DQB</i>	2 kb	ELOVL
23	25088616:25099203		5,281		<i>GSTA2</i>	5 kb	Complexo principal de histocompatibilidade, classe II, DQ beta
23	11334019:11372125		1,192		<i>CMTR1</i>	Na posição	Glutathione S-transferase ALFA-2lfa
23	11560373:11597202		1,192		<i>MDGA1</i>	Na posição	Cap metiltransferase 1
23	11389074:11436996		1,192		<i>CCDC1 67</i>	50 kb	Domínio MAM contendo a âncora de glicosilfosfatidil inositol 1
23	11560373:11597202		1,191		<i>MDGA1</i>	Na posição	Domínio coiled-coil contendo 167 Domínio MAM contendo glicosilfosfatidil inositol âncora 1

Tabela 2. Identificação e descrição de genes localizadas em janelas associadas a escores visuais para conformação (CONF), precocidade (PREC) e musculosidade (MUSC) que explicaram mais de 1% da variância genética aditiva.

(conclusão)

BTA	Região genômica	VAR (%)			Gene	Distância	Descrição
		CONF	PREC	MUSC			
23	11735041:12026180		1,132		<i>ZFAND3</i>	Na posição	Dedo de zinco tipo AN1 contendo 3
23	12119175:12435186		1,132		<i>BTBD9</i>	Na posição	Domínio BTB contendo 9
27	23270756:23916949	1,107			<i>DLC1</i>	Na posição	Proteína ativadora de DLC1 Rho GTPase
29	17689798:17792365	1,197			<i>GAB2</i>	Na posição	Proteína de ligação 2 associada ao GRB2
29	17825902:17853459	1,197			<i>USP35</i>	Na posição	Peptidase específica de ubiquitina 35

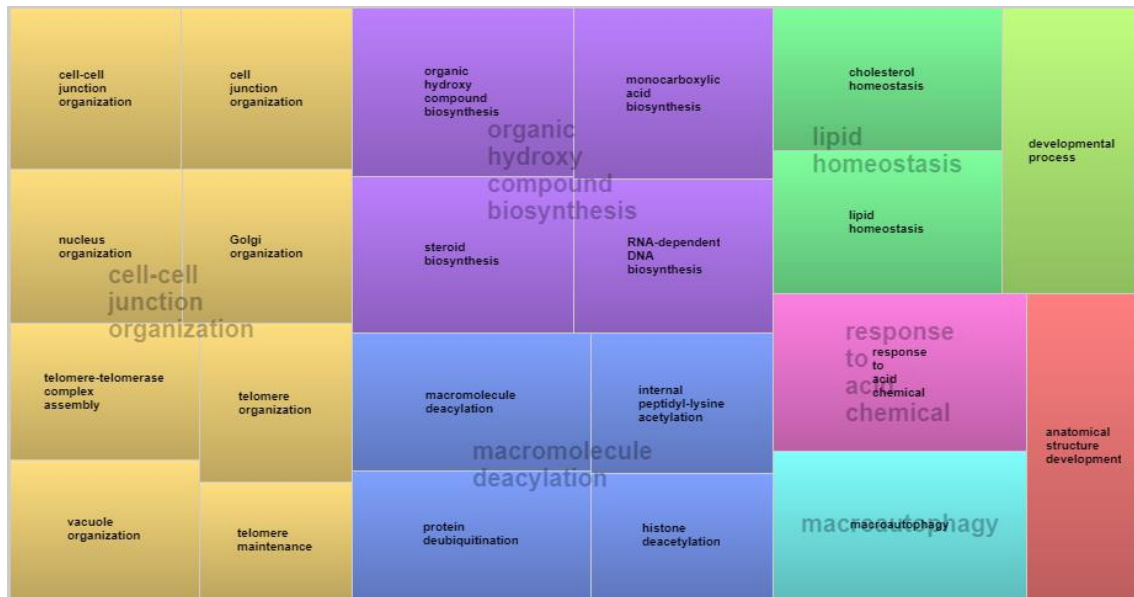
Fonte: A autora.

2.3.3 Análises funcionais e redes gênicas

A análise de relevância de termos ontológicos (GO) revelou que dos 27 genes atuantes na conformação corporal, 11 apresentaram funções GO conhecidas. Cada um desses genes demonstrou estar envolto em múltiplos processos biológicos relacionados a diferenciação e adesão celular, síntese e modificação proteica, desacilação de macromoléculas, desenvolvimento de estrutura anatômica e homeostase lipídica (Tabela Suplementar 1). O gene *AEBP2* foi o que apresentou maior destaque por estar presente em 14 termos GO distintos.

A cobertura ontológica dos genes envolvidos na expressão de CONF é ilustrada em blocos na Figura 2, onde cada bloco representa um termo GO e seu tamanho é proporcional ao número de genes envolvidos. O maior bloco representado pela cor amarela envolve os múltiplos processos relacionados a organização de junção celular, cujos genes de destaque são o *APBE2*, o *UBXN2B* e o *CTNND2*.

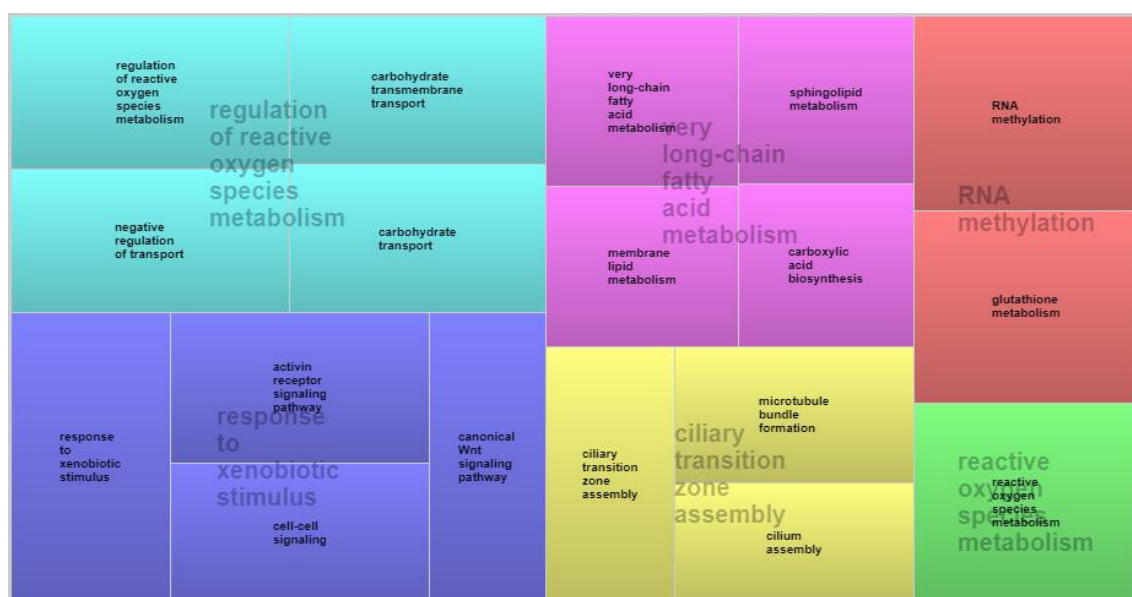
Figura 2. Cobertura ontológica para conformação em bovinos Nelore.



Fonte: A autora

A análise ssGWAS para PREC indicou que dos 26 genes candidatos, oito genes foram identificados em 29 termos GO distintos, relacionados a processos biológicos, metabólicos e moleculares (Tabela Suplementar 2), sendo o gene *ELOVL5* o mais envolvido em diversos processos relacionados ao metabolismo lipídico. A cobertura ontológica dos genes envolvidos na expressão de PREC é demonstrada em blocos na Figura 3, onde os eventos que regulam o metabolismo de espécies reativas a oxigênio, as vias de resposta ao estímulo xenobiótico e o metabolismo de ácidos graxos de cadeia muito longa são os principais processos desenvolvidos pelos genes expressos.

Figura 3. Cobertura ontológica para precocidade em bovinos Nelore.

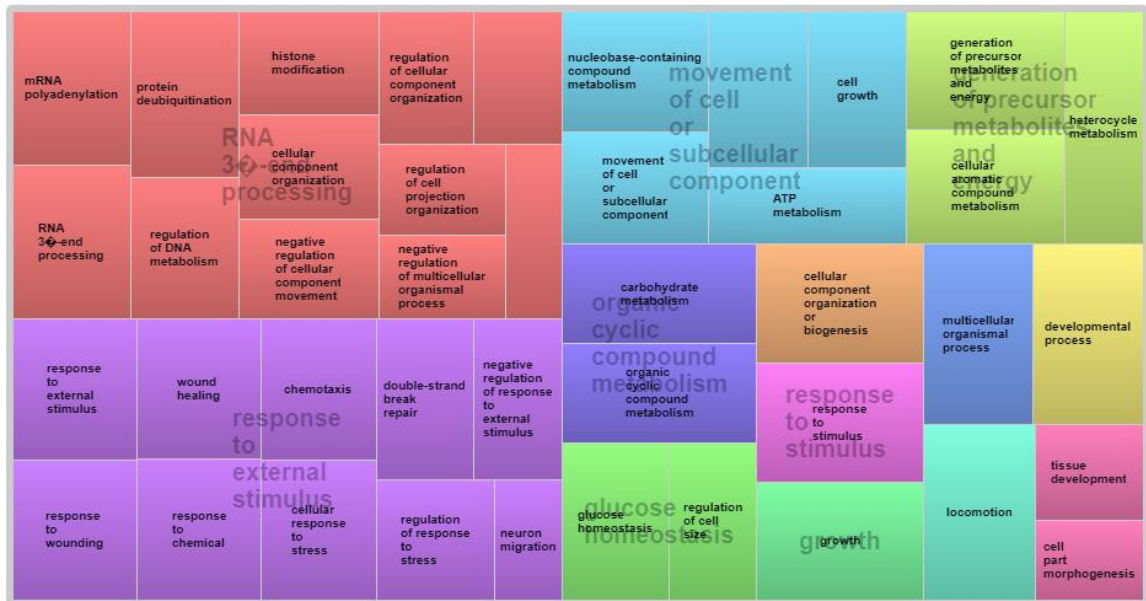


Fonte: A autora

Para MUSC, a realização da análise de oncologia gênica revelou oito genes multifuncionais envolvidos nos mais diversos processos biológicos e metabólicos, totalizando 102 termos GO (Tabela Suplementar 3). O gene *SEMA6A*, participou de 41 processos, sendo aqueles relacionados ao desenvolvimento do sistema nervoso suas funções mais conhecidas.

Em relação a cobertura ontológica dos genes envolvidos na expressão de MUSC (Figura 4), o maior bloco representado pela cor vermelha envolveu os múltiplos processos relacionados a síntese e modificação do RNA, cujos genes de destaque são o *UIMC1* e o *SCAF8*. Os demais genes estão associados ao metabolismo de energia, crescimento, resposta a estímulos e compostos orgânicos, além da homeostase de glicose e axonogênese.

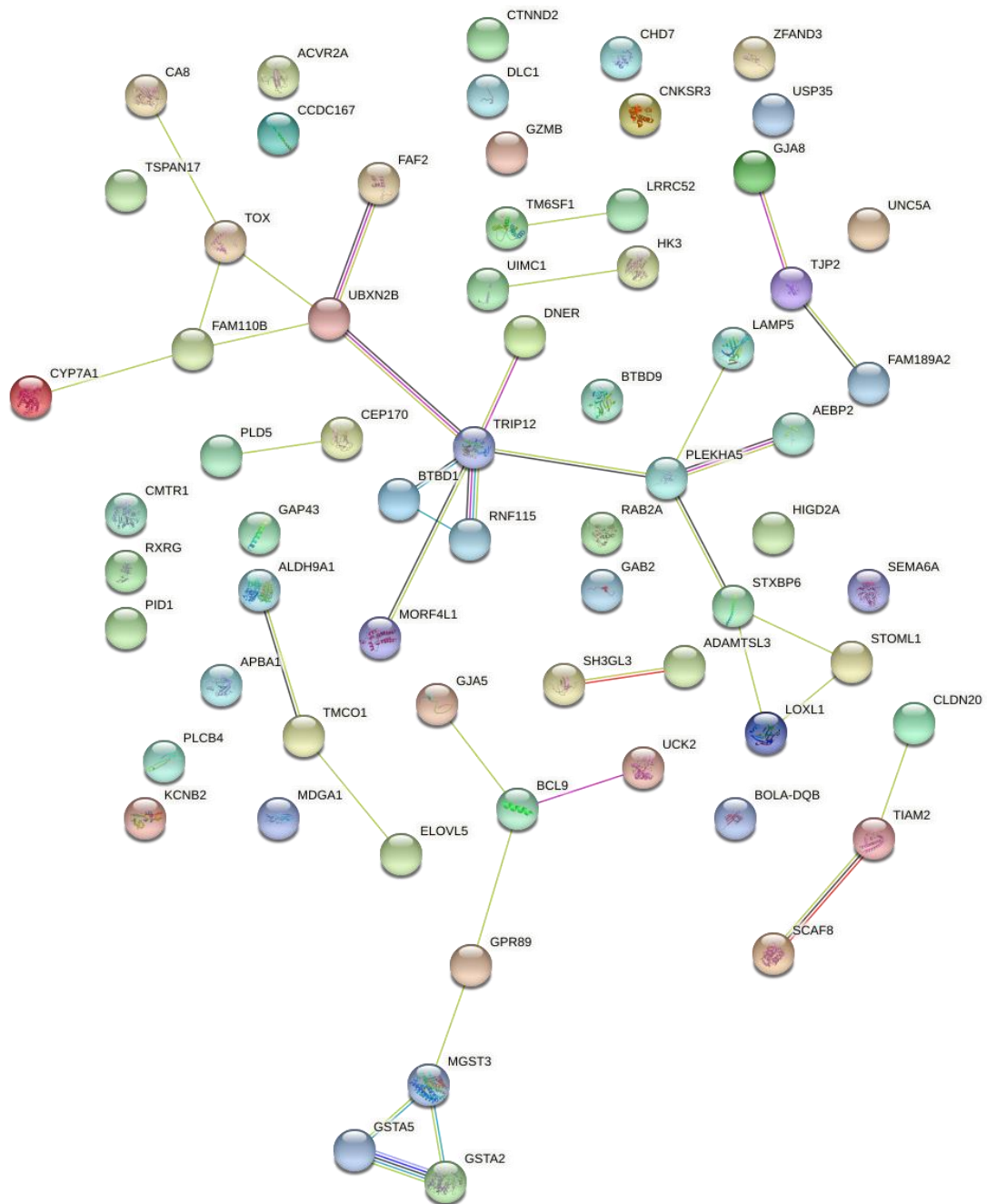
Figura 4. Cobertura ontológica para musculosidade em bovinos Nelore.



Fonte: A autora

A interação entre os genes candidatos na expressão das três características (CONF, PREC e MUSC) a partir da base de dados STRING, pode ser verificada na Figura 5. Nota-se que apesar de muitos genes não demonstrarem interação entre si, permanecendo isolados, as análises de rede de co-expressão encontraram 36 pares de genes significativamente correlacionados, envolvendo 41 genes, sendo representados pelas linhas que ligam um gene ao outro, com coloração intensa e distinta conforme a força de interação entre eles. Tal fato corrobora com o argumento de que alguns genes demonstraram-se inter-relacionados para colaborar com a expressão das características avaliadas.

Figura 5. Rede de interação gênica para genes associados à CPM em bovinos Nelore.



Fonte: A autora

2.4. DISCUSSÕES

A seleção de indivíduos precoces com maior ganho de peso em menor tempo está intimamente relacionada a quantidade e qualidade de carne, onde a deposição de musculatura e gordura em regiões de alto valor agregado é fundamental para atender as expectativas e necessidades do mercado (MATARNEH; SILVA; GERRARD, 2021). A predominância de animais zebuínos no território brasileiro estimula a busca de estratégias de melhoramento genético que garantam um retorno financeiro satisfatório, pois quando comparadas as raças taurinas, o desempenho produtivo em termos de precocidade e qualidade de carne, em muitos casos, fica aquém, quando comparadas as duas subespécies em questão.

As estimativas de herdabilidade apontaram magnitudes moderadas, estimadas em 0,33 para CONF, 0,37 para PREC e 0,38 para MUSC. As herdabilidades resultantes para essas características indicam a viabilidade do progresso genético para as mesmas, respondendo favoravelmente a seleção direta. Vários estudos em bovinos de corte relataram variação da herdabilidade de moderada a alta magnitude (0,23 a 0,44, 0,33 a 0,43 -0,31 a 0,40) para CONF, PREC e MUSC, respectivamente (Faria *et al.*, 2009; Bertipaglia *et al.*, 2012; Bonin *et al.*, 2015), confirmando o potencial hereditário dessas características e trazendo aos rebanhos selecionados um aumento do seu potencial genético. As análises de associação genômica utilizando a metodologia de passo único identificaram diversos marcadores do tipo SNP, dispersos ao longo dos 29 cromossomos autossômicos. Muitos marcadores significativos estavam associados a genes diretamente atuantes na expressão das características estudadas, entretanto não há explanação do efeito de alguns genes encontrados na literatura para bovinos, o que legitima a expansão na busca do modo de ação do gene em outras espécies.

Para CONF, no BTA3 foram encontrados SNPs significativos próximos de seis genes, *TMCO1*, *UCK2*, *ALDH9A1*, *MGST3*, *LRRCR2* e *RXRG*. Sob a influência do gene *TMCO1*, essa região pode estar relacionada com a homeostase de íons de cálcio nas membranas do retículo endoplasmático e com a homeostase energética (WANG *et al.*, 2016), anteriormente relatados em suínos comerciais (LIU *et al.*, 2019). Em bovinos, Twomey *et al.*, (2019) associou o mesmo gene com a eficiência da resposta imune humoral frente a infecção de *Ostertagia ostertagi*, nematódeos gastrointestinal de grande incidência em rebanhos tropicais.

Estudos anteriores apontam a influência do gene *ALDH9A1*, aldeído desidrogenase 9, membro da família A1, na degradação de ácidos graxos, por ser considerado precursor da carnitina (SCHLEGEL *et al.*, 2012), metabólitos que auxiliam na combustão de gordura através da oxidação mitocondrial de ácidos graxos de cadeia longa (HOPPEL, 2003). Portanto, a biossíntese da carnitina endógena é um dos mecanismos de deposição de gordura na carcaça em bovinos de corte (CÔNSULO *et al.*, 2020). Dentre outras funções relacionadas ao gene *ALDH9A1*, aqueles que estão relacionados ao metabolismo energético, como: fosforilação oxidativa, metabolismo de piruvato e gliconeogênese (TAGA *et al.*, 2012) são substâncias para o fornecimento da energia necessária ao animal para a manutenção do seu metabolismo basal.

Ainda no BTA3, o *RXRG* demonstrou sua expressividade para CONF, anteriormente relatada por Yun *et al.*, (2013) em análises referentes a características de crescimento corporal em bovinos chineses. A influência do *RXRG* sob a conformação corporal pode ser explicada pela ação dos receptores gama que regulam genes atuantes na ativação do fator de transcrição de adipócitos, permitindo a homeostase de lipídios e glicose (JANANI; KUMARI, 2015). Esse mesmo gene também foi relatado na ontologia gênica (GO), em vias relacionadas a resposta ao ácido químico (GO:0001101) e desenvolvimento corporal: desenvolvimento da estrutura anatômica (GO:0048856), processo de desenvolvimento (GO:0032502) e diferenciação celular (GO:0030154). Alterações na expressão de *RXRG* promovem variações no nível de transcrição do fígado relacionadas ao metabolismo da gordura (McCABE *et al.*, 2013).

No BTA5, os genes mais relevantes para conformação foram a *PLEKHA5* e *AEPB2*. Devido ao seu domínio PH (homologia de pleckstrina), o gene *PLEKHA5* atua na interação célula-célula, além de direcionar proteínas para a membrana celular. Essa atuação na sinalização intracelular foi relatada por Jiang *et al.*, (2019) como justificativa da influência deste gene no teor de gordura do leite em bovinos leiteiros. Assim, sugere-se que este gene pode atuar também na síntese de gordura e proteína muscular, auxiliando na estruturação e conformação corporal de bovinos de corte.

O BTA14 é o cromossomo chave que afeta a conformação corporal, onde se localizou a região genômica mais significativa para a característica, com um total de 9 genes diretamente expressos. O gene *RAS-RAB2A*, pertencente à família oncogênese, apresentou a maior variância genética aditiva (3,89%) relacionada a

CONF. Estudos anteriores apontam a influência deste na qualidade da carne bovina devido a sua atuação na composição do ácido linoleico conjugado e na regulação positiva de proliferação de células musculares (JIANG *et al.*, 2009; GURGUL *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2018). A atuação celular do *RAB2A* foi descrita por Tisdale *et al.*, (1992), que atribui ao *RAB2* a função biológica de transporte proteico do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi.

A importância do gene *CYP7A1* sob a estrutura corporal foi observada na ontologia gênica, em vias relacionadas ao metabolismo lipídico: Homeostase do colesterol (GO:0006694) e lipídica (GO:0055088); processo biossintético de esteroides GO:0006694, de ácido monocarboxílico GO:0072330 e de compostos hidroxiorgânicos (GO:1901617). Quanto a sua ação, o gene *CYP7A1* foi associado ao equilíbrio hormonal dos hormônios tireodianos: tiroxina e triiodotironina em bovinos leiteiros (GAN *et al.*, 2020).

Como estratégia de seleção, os indivíduos portadores de alelos favoráveis em QTLs localizados no cromossomo 14 poderiam ser mais rigorosamente selecionados para características de desempenho corporal e carcaça, considerando que os demais genes também (*UBXN2B*, *TOX*, *FAM110B* e *BTD1*) foram anteriormente relatados como associados a peso, conformação e qualidade de carcaça, sendo os genes *TOX*, *FAM110B* e *BTD1* os mais relacionados a deposição de gordura de marmoreio (LI; KIM, 2015; SEABURY *et al.*, 2017; SRIKANTH *et al.*, 2020). Tanto o gene *TOX*, quanto o *FAM110B* também foram relacionados a características reprodutivas em ruminantes, por meio de ações na transcrição da regulação molecular da puberdade em bovinos Brahman (FORTES *et al.*, 2011) e na influência sob a habilidade materna e facilidade de parto em fêmeas Nelore (SILVA *et al.*, 2020). Seis diferentes vias de funções celulares foram atribuídas ao gene *UBXN2B* através da análise ontológica, destacando sua importância no desenvolvimento e organização de células vitais.

O *KCNB2* (canal de tensão de potássio subfamília B membro 2) foi o último gene encontrado na extensão do BTA14 e, como o próprio nome indica, sua principal função é viabilizar o transporte transmembranar de potássio em membranas musculares excitáveis, por meio da codificação da proteína A que compõe o canal iônico (VASAN *et al.*, 2007).

O único gene encontrado no BTA20 foi o *CTNND2*, previamente relatada por Edea e Kim (2019), como um gene pertencente a uma região genômica que está constantemente em seleção, devido a sua importância em características de

crescimento e qualidade de carne, em bovinos coreanos. Recentemente Gan *et al.*, (2020) observaram a influência desse gene na produção leiteira em vacas holandesas, por meio da atuação do mesmo sob as concentrações de hormônio tireodiano tiroxina.

No BTA21 foi encontrado o gene *MORF4L1* com múltiplos termos GO identificados e relacionados a acetilação de metabólitos protéicos. Em estudos precedentes, esse gene foi associado ao peso ao nascer de bovinos, devido a ação do gene frente a remodelação da cromatina e regulação celular (SUGIMOTO; WATANABE, 2012). Outro gene encontrado no mesmo cromossomo, o *TM6SF1* teve efeitos em bovinos de corte associados a idade ao primeiro parto (FERNADEZ *et al.*, 2019) e juntamente com outros genes encontrados nesse trabalho, o *BTBD1* e o *SH3GL3*, ambos foram associados também, a características de carcaça e crescimento em frangos de corte (ZHANG *et al.*, 2020).

Genes da família *ADAMTS* (desintegrina e metaloproteinase com repetições de trombospondina) são amplamente expressos nos tecidos de mamíferos podendo atuar em múltiplas funções biológicas. Há relatos sobre a interferência dos genes *ADAM* em mecanismos relacionados a fertilização, diferenciação e adesão celular, angiogênese, imunidade e desenvolvimento de tecido epitelial e nervoso (SEEGAR; BLACKLOW, 2019). O gene encontrado nessa análise foi o *ADAMTSL3*, precedentemente considerado por Liu *et al.*, (2012) um marcador genético significativo para características corporais em bovinos de corte. Segundo Martinez *et al.*, (2017), em estudos relativos a características de crescimento em gado Brahman, esse mesmo gene foi associado ao peso do animal mensurado com um ano de idade. A expressão do *ADAMTS12* sob estrutura corporal também foi relatada em suínos, que atribui a influência do gene a diferenciação e caracterização de raças comerciais e tradicionais (WILKINSON *et al.*, 2013). A ação dos genes *ADAM* sob características de crescimento, também foi notada por outro gene similar, o *ADAMTS12*, descoberto por Raza *et al.*, (2020), que descreveu o papel do gene na regulação da adipogênese por meio da diferenciação do tecido adiposo e da regeneração do músculo esquelético.

Para PREC, as análises de GWAS permitiram identificar genes imprescindíveis para o desenvolvimento corporal, principalmente relacionado ao crescimento precoce. No BTA2 foram encontrados quatro genes anteriormente relatados na literatura, que possuem efeito genético aditivo para precocidade. O *PID1* já foi identificado em suínos transgênicos, com maior expressão em indivíduos obesos; Um *et al.*, (2019) concluíram que a consequência da super expressão do gene nos porcos obesos

acarreta a diminuição de níveis séricos de colesterol da lipoproteína HDL e alipoproteína A1, alterando suas capacidades de efluxo. O papel do gene *PID1* no metabolismo lipídico humano é bem conhecido e por meio da interação do domínio 1 da fosfotirosina com o receptor de lipoproteínas, o gene atua na redução da sensibilidade do adipócito à insulina (SHI *et al.*, 2012). Na ontologia gênica, o *PID1* foi identificado nas vias relacionadas ao transporte intracelular de carboidratos e regulação de processos metabólicos de espécies reativas de oxigênio. Zeng *et al.*, (2012) descreveu a atuação do *PID1* na via de captação e transporte da glicose intracelular em resposta a insulina.

O gene *DNER* atua na adipogênese através da diferenciação de células mesenquimais em adipócitos. Em bovinos cruzados Simangus, Clark *et al.*, (2011) observaram que a expressão do gene foi inversamente correlacionada ao nível de marmorização, onde o aumento do percentual de gordura intramuscular foi justificado pela multiplicação da quantidade de adipócitos diferenciados, resultantes da queda na expressão de *DNER*. O bloqueio da multiplicação celular retida pela ação do *DNER* e o aumento da adipogênese foi verificada pela regulação positiva dos marcadores adipocíticos, assim como um acréscimo na frequência e tamanho dos adipócitos (PARK *et al.*, 2010). Em estudo mais recente, também em bovinos, o *DNER* foi associado a precocidade reprodutiva devido a sua influência sob a regulação a idade ao primeiro parto (SAZAKI *et al.*, 2014).

A expressão do gene *TRIP12* em bovinos, descrito como interator 12 do receptor de hormônio tireoidiano, foi primeiramente identificado no músculo esquelético de taurinos com aptidão leiteira e de corte (SADKOWSKI *et al.*, 2009). Egerman e Glass (2014) consideraram que o *TRIP12* atua na regulação e diferenciação da musculatura dos mamíferos por meio do equilíbrio entre a síntese e degradação de proteínas musculares, teoria ratificada por Silva *et al.*, (2020), em estudos referentes ao efeito genômico no conteúdo de gordura intramuscular na raça Nelore, onde deduziram que o gene em questão influi na proteólise da ubiquitina. Na rede intergênica, o *TRIP12* apareceu como gene central, com conexões diretas com outros seis genes que também possuíam outras conexões, demonstrando a importância do mesmo em auxiliar outros genes na seleção das características estudadas. Pela ausência de informações referentes a atuação molecular do gene *TRIP12* na formação de características de escores visuais, recomendo estudos mais aprofundados sobre este assunto.

O gene *ACVR2A* possui efeitos mencionados no desenvolvimento reprodutivo dos bovinos, sendo associado a maturação testicular de machos (Ethier *et al.*, 1994) e em fêmeas associados a regulação da proliferação de células da granulosa (PANDE *et al.*, 2018), explicado pela indução do aumento da atividade do hormônio folículo estimulante, promotor do polipeptídeo beta em resposta a ativina A numa linha celular gonadotrófica pituitária, resultante da expressão exógena do *ACVR2A*.

No BTA3 o gene Coativador de transcrição *BCL9*, foi identificado em vias relacionadas a sinalização celular e Wnt canônica. Em estudos referentes ao desenvolvimento muscular dos camundongos, verificou-se que o *BCL9* atua na modulação e diferenciação miogênica durante o desenvolvimento e regeneração muscular (YAMAKAWA *et al.*, 2008). O outro gene localizado no mesmo cromossomo, o *RNF115* foi associado por Silva *et al.*, (2020) ao conteúdo de gordura intramuscular em bovinos Nelore. Já no cromossomo oito, o gene identificado como *APBA1*, com ontologia genica descrita na via de sinalização celular, foi, outrora, associado a características de carcaça em bovinos Simental, pela sua influência tanto no peso de carcaça, quanto no peso ósseo (WANG *et al.*, 2018).

O gene *PLCB4*, localizado no BTA13, tem funções bem descritas para a espécie bovina, sendo diretamente associado a capacidade individual de adaptação ambiental, verificado pela influência do gene nos mecanismos fisiológicos envolvidos para a resistência ao calor (ROSSE *et al.*, 2016). Essa mesma associação também foi observada por Li *et al.*, (2020), que legitimou a ação do gene ao estresse oxidativo do gado zebuino chinês. Tal fato pode sugerir que animais mais bem adaptados às adversidades climáticas são mais capazes de se desenvolver melhor e mais rapidamente, refletindo indiretamente na precocidade bovina.

Outras importantes funções associadas ao *PLCB1* se referem ao metabolismo lipídico, permitindo um aumento na espessura de gordura, consequentemente no peso do animal, fazendo com que a quantidade de gordura marmorizada eleve o valor agregado do produto. Srivastava *et al.*, (2020) considerou a inexpressão de alterações nos genes da família *PLCB* como o principal fator que justifica a ação desses genes formadores de lipase no aumento da espessura da gordura muscular.

O cromossomo 23 apresentou as regiões genômicas com maior quantidade de genes associados a precocidade. O primeiro gene identificado no BTA23 foi o Glutathione S-transferase alfa 5 (*GSTA5*), previamente relacionado a maciez e demais características de qualidade de carne em raças francesas com aptidão para corte

(CALDAS *et al.*, 2016). O gene *CILK* apareceu em 6 termos GO distintos relacionados a montagem da zona de transição ciliar, embasando o envolvimento do gene na ciliogênese. Fu e Gailey delegaram as funções: controle do número de cílios, comprimento dos cílios, autofagia e sinalização ciliar como mediadas por *CILK* e sua disfunção resulta em alterações ciliares patológicas.

O gene *ELOVL5* foi associado a região de maior variância genética aditiva para precocidade. Como o próprio nome indica, os genes da família de alongamento de ácidos graxos de cadeia muito longa (*ELOVL*) está envolvido na codificação de enzimas que desempenham papéis fundamentais no alongamento de ácidos graxos de cadeia longa. Matsumoto *et al.*, (2013), atestaram o envolvimento dos genes *ELOVL5* e *ELOVL6* na síntese do ácido palmítico (C16:0), ácido palmitoléico (C16:1), ácido esteárico (C18:0) e ácido oleico (C18:1), principais ácidos graxos presentes na carne bovina. Esse gene diferencialmente expresso foi significativamente enriquecido em nove vias de sinalização que regulam a síntese, o metabolismo e a deposição de gordura, anteriormente associado ao perfil lipídico de bovinos da raça Wagyu (Huang *et al.*, 2017).

O envolvimento do *ELOVL* em diversos processos relacionados ao metabolismo lipídico, também justifica a associação do gene com o teor de gordura do leite, através da ação do mesmo na regulação de triglicerídeos nas células epiteliais da glândula mamária (LI; JIANG *et al.*, 2019). Assim como seu papel decisivo na lipogênese, onde tende a potencializar sua expressão no período pós-parto em resposta à melhora no balanço energético negativo (TACUMA *et al.*, 2020).

O gene *BoLA-DBQ* pertencente à família de genes do antígeno leucocitário bovino (*BoLA*), é caracterizado por apresentar uma complexa estrutura de desequilíbrio de ligação e um extremo grau de variação genética (FUKUNAGA, YAMASHITA, YAGISAWA, 2020). Esse gene identificado no BTA23 foi largamente associado a mecanismos fisiológicos e imunológicos de resistência frente a doenças de grande impacto na produção animal (PRAJAPADI *et al.*, 2017; MOTA *et al.*, 2018). Apesar do gene não ser descrito na análise GO do presente estudo, diversas vias foram associadas a outros genes da família *BoLA* envolvidos em processos celulares, síntese de proteínas e respostas imune frente a patógenos externos (PRINSEN *et al.*, 2017). Os últimos genes associados a PREC, e já descritos na literatura, foram o *MDGA1*, *ZFAND3* e *BTBD9*, com efeitos relatados em características reprodutivas e de ganho de peso, onde ambos genes apresentaram efeitos significativos sob a

espessura de toucinho em gado nativo coreano (LI; GAO *et al.*, 2017). O ZFAND3 foi associado a características de crescimento em suínos multirraciais, relacionados especialmente ao ganho de peso e eficiência alimentar (MESSAD *et al.*, 2019; HLONGWANE *et al.*, 2020).

O gene *BTBD9* possui o domínio BTB, na qual relatado na literatura afirma que proteínas que contenham esse domínio estão associadas a transmissão sináptica de plasticidade (ANDRADE *et al.*, 2012). Taylor, Schnabel e Sutovsky (2018) associaram a alta expressão do gene a letalidade embrionária em bovinos e as propriedades proteolíticas variáveis do *BTBD9* também chamaram atenção de Kim *et al.*, (2021) por sua ação nas características organolépticas da carne bovina, como maciez e capacidade de retenção em água. Na ontologia gênica, o *BTBD9* apresentou dois termos GO de sinalização celular: via de sinalização Wnt canônica (GO:0060070) e sinalização célula a célula (GO:0007267).

Para MUSC, o primeiro gene encontrado no BTA1 foi a proteína 43, associada ao crescimento neuronal, também chamada de neuromodulina (*GAP43*). Esta importante proteína, presente na superfície interna da membrana plasmática dos terminais dos axônios, atua na orientação dos axônios, neuroregeneração e controle na liberação de neurotransmissores. Por muito tempo a atuação da *GAP43* foi considerada neurônio-específica, entretanto estudos recentes indicaram a ação do gene em interações com agrupamentos lipídicos, além de identificarem sua expressão em células satélites e células do músculo estriado esquelético presentes em fibras musculares de camundongos (ZAKHAROV; MOSEVITSKY, 2010; GUARNIERI *et al.*, 2013). Chen *et al.*, (2020) relataram ainda a influência do gene sob o comportamento de bovinos, o que indiretamente, pode estar relacionado ao melhor desenvolvimento animal.

Assim como o gene *GAP43* desempenha funções GO conhecidas relacionadas a síntese e desenvolvimento do sistema nervoso, outros 3 genes (*SEMA6A*, *TIAM2*, *UNC5A*) foram encontrados na ontologia gênica em termos GO envolvidos nas seguintes vias nervosas: geração de neurônio (GO:0048699), neurogênese (GO:0022008) e desenvolvimento do sistema nervoso (GO:0007399). Tal fato corrobora com a tese de que o *GAP43* não desempenha apenas funções neuronais, mas também nas vias ligadas ao desenvolvimento da estrutura anatômica e de sistemas distintos.

O gene *LSAMP*- Proteína da membrana associada ao sistema límbico é expresso por neurônios corticais e subcorticais em áreas que envolvem a memória, comportamento cognitivo, aprendizagem, regulação autonômica central e formação de conexões neorosensoriais (KELLER; LEVITT, 1989; ZACCO *et al.*, 1990; PIMENTA *et al.*, 1995). Em suínos machos da raça DUROC foi associado à resposta ao estresse térmico (SRIKANTH *et al.*, 2020) e a composição de ácidos graxos por sua intervenção na síntese do ácido octadecatrienoico (18:3) em porcos tibetanos (SHANG *et al.*, 2019).

No BTA7, o gene *SEMA6* codifica a proteína semaforina 6A, expressa na zona intermediária do córtex cerebral (OKADA; TOMOOKA, 2013), onde atua na diferenciação e mielinização de oligodrócitos. Em equinos foi associado ao desenvolvimento de estatura e, em suínos, foi associado a eficiência alimentar, quando sua regulação no músculo esquelético foi baixa (BANERJEE; CARMELO; KADARMIDDEN, 2020). A presença do gene *SEMA6A* em diversas GO's foi associada a variadas funções do sistema nervoso. O mesmo gene apresentou a maior porcentagem de variância explicada para musculosidade, sendo considerado o gene de maior efeito, envolvido em todos os processos fisiológicos e metabólicos apresentados na cobertura ontológica em vias relacionadas, como: processamento de RNA, resposta ao estímulo externo, movimento do componente celular, geração de precursores metabólicos de energia, metabolismo de composto orgânico cíclico e processos de crescimento e desenvolvimento corporal.

O gene *FAF2* teve apenas um relato de associação em espécie de interesse zootécnico, atuando na composição do leite caprino resultante da ação do gene na via de fosforilação oxidativa (SUN *et al.*, 2020). Devido à ausência de relatos do *FAF2* associado ao crescimento e/ou desenvolvimento muscular, recomenda-se um estudo mais aprofundado a respeito da relação deste gene com o desenvolvimento corporal de bovinos, com a possibilidade de confirmação futura deste gene como candidato a expressão do desenvolvimento ponderal. Outro gene presente no mesmo cromossomo, o *HIGD2*, codifica proteínas mitocondriais indutoras de hipóxia. Tanto em suínos quanto em bovinos, o envolvimento do gene na montagem de complexo respiratório foi confirmado pela influência no pH da carne suína e na capacidade adaptativa do gado africano como resposta ao calor (NONNEMAN *et al.*, 2013; JEMAA *et al.*, 2020). Gomez *et al.*, (2020) explicam que o *HIGD2A* é impelido sob condições

de estresse como privação de glicose ou hipóxia em células epiteliais, sendo reguladas positivamente e promovendo a sobrevivência celular.

Adicionalmente, um gene com ontologia gênica relacionada a vias de processos neurológicas é o *UNC5A* (Receptor A de unc-5 netrina) que, durante o desenvolvimento neural, orienta a navegação axonal e, no presente trabalho, participou de 29 termos GO. Horodyska *et al.*, (2019) já haviam encontrado o gene nas vias de sinalização axonal (GO:0007411) ao estudar a expressividade deste na eficiência alimentar de suínos. Cardoso *et al.*, (2020), ao traçarem o perfil genômico em subpopulações de Angus brasileiro e canadense, identificaram o gene como componente integral da membrana, também encontrada nesse estudo no termo GO:0120036.

Os dois últimos genes encontrados no cromossomo 7, o *HK3* e *UIMC1* pertencem a família das hexoquinases e do motivo de interação ubiquitina, respectivamente e ambos foram associados a acabamento em gado Hanwoo (NASERKHEIL *et al.*, 2020). A compreensão das hexoquinases na fosforilação da glicose dentro da célula para a utilização metabólica foi descrita por Zhao *et al.*, (2011) e corroborada por Geng *et al.*, (2017), que atribui às mesmas proteínas funções essenciais na catalisação da fosforilação da hexose, resultando na transdução de sinais induzidos pela sacarose, quando reguladas pela expressão do gene *HK3*. Quando foi estudada a expressão de genes indutores de hipóxia em bovinos, Verma *et al.*, (2018) identificaram o gene *HK2* como essencial para a adaptação do indivíduo em altas altitudes, devido ao papel do gene na manutenção da homeostase celular bovina.

Para *UIMC1*, apenas mais um relato de associação na espécie suína foi descrito, associado a qualidade e motilidade espermática de cachorros (GÒDIA *et al.*, 2020). A importância maior desse gene fica por conta da ontologia gênica que relatou 15 termos GO em vias relacionadas a: modificação de histonas (GO:0016570) e cromatina (GO:0016569), resposta ao estresse (GO:0033554) e a estímulos (GO:0050896), reparo de fio duplo (GO:0006302), regulação do processo do metabolismo de DNA (GO:0051052), desubiquitinação (GO:0016579) e modificação proteica (GO:0070646). Com isso, apesar de relatos escassos na literatura da ação deste gene em espécies de interesse zootécnico, devido ao elevado número de apontamentos de ontologia gênica, principalmente ligados a regulação do

metabolismo e a modificação proteica, o *UIMC1* pode vir a ser um possível gene candidato associado ao desenvolvimento de musculatura em bovinos de corte.

No BTA9, o primeiro gene relatado foi o *TIAM2*, o qual apresentou participação em múltiplos termos GO relacionados ao desenvolvimento do sistema nervoso e morfogênese celular. Entretanto nenhum termo foi semelhante ao relatado por Sharma *et al.*, (2018) que funcionalmente associou o gene a termos envolvidos no metabolismo lipídico.

O gene *SCAF8*, com base na ontologia gênica, desempenha funções no processamento de RNA mensageiro, via esta distinta ao que foi encontrado por Edea e Kim (2014), que atribuíram ao gene funções na resposta ao estresse em estudo de assinatura de seleção em suínos. Na rede intergênica, o *SCAF8* apresentou forte relação com gene *TIAM2*, encontrado e descrito no mesmo cromossomo. A conexão entre esses dois genes interferindo no teor de presunto magro, também foi observado por ZAPPATERRA *et al.*, (2021) em estudo relacionado a qualidade do processamento de presuntos curados a seco.

O último gene encontrado no BTA9 foi o *CNKSR3*, previamente associado com o intervalo entre partos em raças bovinas nativas colombianas (FERNANDEZ *et al.*, 2019) e ativo em vias ontogênicas de adesão celular em estudos referentes a expressão de genes em características de crescimento de suínos, especialmente associado a eficiência alimentar (MESSAD *et al.*, 2019).

Os únicos genes de BTA16 com associações conhecidas foram o *CEP170* e *PLD5*, ambos associados ao estresse térmico em bovinos (ROUT *et al.*, 2018). O vínculo entre esses genes sob a expressão das características relatadas pode ser também foi verificada na rede de interação gênica, que expôs a única interação entre si pelos dois genes citados. Ainda, o último cromossomo com SNPs associados a musculabilidade foi o 21, onde o gene *STXBP6* já havia sido associado com qualidade de marmoreio em estudo sobre assinaturas de seleção em gado coreano (RYU; LEE, 2014).

Como o próprio nome sugere, o *STOML1* (estomatina tipo 1) codifica uma proteína membranar relacionada a estomatina, cuja função é a modulação da detecção de ácidos pelos canais iônicos (PRICE *et al.*, 2004; LAPATSINA *et al.*, 2012). O resultado mais interessante para o presente estudo talvez seja o envolvimento do gene que ao se ligar com outro gene denominado *TEAD1* atuam, em conjunto, como

uma molécula chave na proliferação e diferenciação celular que resultam no desenvolvimento muscular (QIU *et al.*, 2011).

O *LOXL1* é considerado o gene fundamental para o estabelecimento da ligação cruzada entre o colágeno e a elastina, permitindo a elasticidade da matriz extracelular nos órgãos que o gene for expresso (Borel *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2004). Han *et al.*, (2012) descreveram a ação do gene sob a concentração de cobre no fígado e artéria pulmonar de suínos através da ação enzimática da *LOXL1* na formação de fibras elásticas, podendo ser relacionadas a adipogênese de pré-adipócitos subcutâneos, justificada pela presença do gene em vias de ontogênese relacionadas a adipogênese.

O reconhecimento das regiões genômicas, bem como dos processos biológicos que afetam as características de conformação, precocidade e musculosidade são primordiais para facilitar a compreensão dos meios fisiológicos que desencadeiam a expressão dessas características. Os resultados aqui expostos salientaram regiões genômicas com genes previamente relatados na literatura, bem como alguns novos genes candidatos que podem auxiliar na elucidação do conhecimento gênico de características de escores visuais, tais como as aqui observadas na raça Nelore. Com isso, os genes candidatos evidenciados nesse estudo podem ser usados no futuro em programas de melhoramento genético, visando melhorias de características relacionadas ao crescimento de bovinos de corte no rebanho nacional.

2.5 CONCLUSÃO

As características de escore visual de conformação, precocidade e musculosidade respondem bem a seleção, pois suas herdabilidades são moderadas, potencializando o desenvolvimento do progresso genético do rebanho nacional. Os estudos de associação genômica identificaram para conformação, 27 regiões genômicas com destaque para os genes *ALDH9A1*, *RXRG*, *RAB2A* e *CYP7A1*, devido suas expressividades em processos biológicos envolvidos no complexo metabolismo lipídico, em ações que envolviam composição, síntese e degradação de ácidos graxos. O gene determinante para precocidade foi o *ELOVL5*, devido sua ação na síntese de ácidos graxos de cadeia longa, processo fundamental no estabelecimento do perfil lipídico da carne bovina. Além desse gene, outros quatro também foram influentes para a mesma característica, *PID1*, *DNER*, *TRIP12* e *PLCB1*, por suas

associações, respectivamente, na regulação dos níveis de colesterol e HDL, na adipogênese, na diferenciação muscular e no metabolismo lipídico. Para musculabilidade, as regiões genômicas presentes nos BTA1, BTA7, BTA9, BTA16, BTA21, destacando-se os genes *SEMA6A*, *TIAM2*, *UNC5A* e *UIMC1*, foram os mais envolvimento em vias biológicas diversas, resultando na expressão e desenvolvimento da musculatura de bovinos. Deste modo, as regiões genômicas encontradas foram de grande importância para a compreensão do funcionamento molecular relaciona as características de escores visuais em bovinos da raça Nelore, podendo ser úteis para melhorar as previsões genômicas de características de interesse econômico em bovinos de corte.

REFERÊNCIAS

- ABREU, L. R.; MARTINS, P. G.; MOTA, L. F.; FERREIRA, T. A.; RIBEIRO, V. M.; VILLELA, S. D.; MERLO, F. A.; PIRES, A. V. Genetic correlations between body weight, scrotal circumference and visual evaluation scores in *Bos indicus* cattle. *Animal Science Journal*, v. 89, n. 9, p. 1223–1229, 2018.
- AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; JOHNSON, D.L.; LEGARRA, A.; TSURUTA, S.; LAWLOR, T.J. Hot topic: A unified approach to utilize phenotypic, full pedigree, and genomic information for genetic evaluation of Holstein final score. *Journal of Dairy Science*, v. 93, n. 2, p. 743–752, 2010.
- AGUILAR, I.; MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; LEGARRA, A.; WANG, H. PREGSF90–POSTGSF90: computational tools for the implementation of single–step genomic selection and genome–wide association with ungenotyped individuals in BLUPF90 programs. In *10. World Congress on Genetics Applied to Livestock Production (WCGALP)*. American Society of Animal Science, 2014.
- AIELLO, D.; PATEL, K.; LASAGNA, E. The myostatin gene: an overview of mechanisms of action and its relevance to livestock animals. *Animal Genetics*, v. 49, n. 6, p. 505–519, 2018.
- ANDRADE, M. P.; JOHNSON JR, R. L.; UNGER, E. L.; ZHANG, L.; VAN GROEN, T.; GAMBLE, K. L.; LI, Y. Motor restlessness, sleep disturbances, thermal sensory alterations and elevated serum iron levels in *Btbd9* mutant mice. *Human molecular genetics*, v. 21, n. 18, p. 3984–3992, 2012.
- TAYLOR, J. F.; SCHNABEL, R. D.; SUTOVSKY, P. Review: Genomics of bull fertility. *Animal*, v. 12, n. 1, p. 172–183, 2018.
- BALDI, F. Genetic parameters and genomic regions associated with calving ease in primiparous Nellore heifers. *Livestock Science*, v. 240, n.1, p. 1–8, 2020.
- BANERJEE, P.; CARMELO, V. A. O.; KADARMIDEEN, H. N.; VARONA, L.; DAVOLI, R.; ZHAO, S. H. Genome–Wide Epistatic Interaction Networks Affecting Feed Efficiency in Duroc and Landrace Pigs. *Article*, v. 11, n. 1, p. 1–13, 2020.
- BERTIPAGLIA, T. S.; CARREÑO, L. O. D.; MACHADO, C. H. C.; ANDRIGHETTO, C.; FONSECA, R. Estimates of genetic parameters for visual scores and their correlation with production and reproductive traits in Brahman cattle. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 41, n. 6, p. 1407–1411, 2012.
- BERTON, M. P.; GRIGOLETTO, L.; CARVALHO, F. E.; SILVA, R. M. O.; PERIPOLLI, E.; CASTRO, L. M.; JOSÉ BENTO S. FERRAZ, J. B.S.; ELER, J. P.; LÔBO, R. B.; BALDI, F. Genomic regions and enrichment analyses associated with carcass composition indicator traits in Nellore cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, v. 136, n. 2, p. 118–133, 2019.
- BOLIGON, A. A.; FARIAS, P. P.; ROSO, V. M.; SANTANA, M. L.; BIGNARDI, A. B.; SOUZA, F. R. P. Genetic relations and indirect response to selection based on

indices for scrotal circumference, visual scores and weight gain in beef cattle. *Animal Production Science*, v. 58, n. 7, p. 1210–1217, 2018.

BONIN, M. N.; FERRAZ, J. B. S.; PEDROSA, V. B.; SILVA, S. L.; GOMES, R. C.; CUCCO, D. C.; SANTANA, M. H. A.; CAMPOS, J. H. A.; BARBOSA, V. N.; CASTRO, F. S. F.; NOVAIS, F. J.; OLIVEIRA, E. C. M. Visual body-scores selection and its influence on body size and ultrasound carcass traits in Nellore cattle. *Journal of Animal Science*, v. 93, n. 12, p. 5597–5606, 2015.

BOREL, A.; EICHENBERGER, D.; FARJANEL, J.; KESSLER, E.; GLEYZAL, C.; HULMES, D. J. S.; SOMMER, P.; FONT, B. Lysyl oxidase-like protein from bovine aorta: isolation and maturation to an active form by bone morphogenetic protein-1. *Journal of Biological Chemistry*, v. 276, n. 52, p. 48944–48949, 2001.

CALDAS, Y. R.; RENAND, G.; BALLESTER, M.; SAINTILAN, R.; ROCHA, D. Multi-breed and multi-trait co-association analysis of meat tenderness and other meat quality traits in three French beef cattle breeds. *Genetics Selection Evolution*, v. 48, n. 1, p. 1–9, 2016.

CANCIAN, P. H.; GOMES, R. C.; MANICARDI, F. R.; IANNI, A. C.; BONIN, M. N.; LEME, P. R.; SILVA, S. L. Correlations of visual scores, carcass traits, feed efficiency and retail product yield in Nellore cattle. *Scientia Agricola*, v. 71, n. 1, p. 17–22, 2014.

CARDOSO, D. F.; JÚNIOR, G. A. F.; SCALEZ, D. C. B.; ALVES, A. A. C.; MAGALHÃES, A. F. B.; BRESOLIN, T.; VENTURA, R. V.; LI, C.; OLIVEIRA, M. C. S.; PORTO NETO, L. R.; CARVALHEIRO, R.; OIVEIRA, H. N.; TONHATI, H.; ALBUQUERQUE, L. G. (2020). Uncovering sub-structure and genomic profiles in across-countries subpopulations of Angus cattle. *Scientific reports*, v. 10, n.1, p.1–11, 2020.

CLARK, D. L.; BOLER, D. D.; KUTZLER, L. W.; JONES, K. A.; MCKEITH, F. K.; KILLEFER, J.; CARR, T. R.; DILGER, A. C. Muscle Gene Expression Associated with Increased Marbling in Beef Cattle. *Animal Biotechnology*, v. 22, n. 2, p. 51–63, 2011.

CHEN, S. Y.; OLIVEIRA, H. R.; SCHENKEL, F. S.; PEDROSA, V. B.; MELKA, M. G.; BRITO, L. F. Using imputed whole-genome sequence variants to uncover candidate mutations and genes affecting milking speed and temperament in Holstein cattle. *Journal of Dairy Science*, v. 103, n. 11, p. 103083–10398, 2020.

CÔNSOLO, N. R. B.; SILVA, J.; BUARQUE, V. L. M.; HIGUERA-PADILLA, A.; BARBOSA, L. C. G. S.; ZAWADZKI, A.; COLNAGO, L. A.; NETTO, A. S.; GERRARD, D. E.; SILVA, S. L. Selection for growth and precocity alters muscle metabolism in nellore cattle. *Metabolites*, v. 10, n. 2, p. 1–10, 2020.

DJARI, A.; PAREEK, C. S.; SMOCZYŃSKI, R.; KADARMIDEEN, H. N.; DZIUBA, P.; BŁASZCZYK, P.; SIKORA, M.; WALENDZIK, P.; GRZYBOWSKI, T.; PIERZCHAŁA, M.; HORBAŃCZUK, J.; SZOSTAK, A.; OGLUSZKA, M.; ZWIERZCHOWSKI, L.; CZARNIK, U.; FRASER, L.; SOBIECH, P.; WASOWICZ, K.; GELFAND, B.; FENG, Y.; KUMAR, D. Gene-based single nucleotide polymorphism Discovery in bovine

muscle using next-generation transcriptomic sequencing. *BMC genomics*, v. 14, n. 1, p. 1–17, 2013.

EDEA, Z.; KIM, K. S. A whole genomic scan to detect selection signatures between Berkshire and Korean native pig breeds. *Journal of Animal Science and Technology*, v. 56, n. 1, p. 23, 2014.

ETHIER, J. F.; HOUDE, A.; LUSSIER, J. G.; SILVERSIDE, D. W. Bovine activin receptor type II cDNA: cloning and tissue expression. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 106, n. 1–2, p. 1–8, 1994.

FARIA, C. U. D.; KOURY FILHO, W.; MAGNABOSCO, C. U.; ALBUQUERQUE, L. G. D.; BEZERRA, L. A. F.; LÔBO, R. B. Bayesian inference in genetic parameter estimation of visual scores in Nellore beef-cattle. *Genetics and Molecular Biology*, v. 32, n. 4, p. 753–760, 2009.

FERNÁNDEZ, J. C.; PÉREZ, J. E.; HERRERA, N.; MARTÍNEZ, R.; BEJARANO, D.; ROCHA, J. F. Genomic association study for age at first calving and calving interval in Romosinuano and Costeño con Cuernos cattle. 2019. *Genetics and Molecular Research*, v. 18, n. 2, p. 1–13, 2019.

FLEMING, A.; ABDALLA, E. A.; MALTECCA, C.; BAES, C. F. Invited review: Reproductive and genomic technologies to optimize breeding strategies for genetic progress in dairy cattle. *Archives Animal Breeding*, v. 61, n.1, p. 43–57, 2018.

FORTES, M. R. S.; REVERTER, A.; NAGARAJ, S. H.; ZHANG, Y.; JONSSON, N. N.; BARRIS, W.; LEHNERT, S.; HANSEN, G. B. B.; HAWKEN, R. G. A single nucleotide polymorphism-derived regulatory gene network underlying puberty in 2 tropical breeds of beef cattle. *Journal of Animal Science*, v. 89, n. 6, p. 1669–1683, 2011.

FRIDAÏUS, S.; VANVANHOSSOU, U.; CHEPER, C.; HIPPOLYTE, L. D.; YIN, T.; BRÜGEMANN, K.; KÖNIG, S. A multi-breed GWAS for morphometric traits in four Beninese indigenous cattle breeds reveals loci associated with conformation, carcass and adaptive traits. *BMC Genomics*, v. 21, n. 783, 2020.

FUKUNAGA, K.; YAMASHITA, Y.; YAGISAWA, T. Copy number variations in BOLA-DQA2, BOLA-DQB, and BOLA-DQA5 show the genomic architecture and haplotype frequency of major histocompatibility complex class genes in Holstein cows. *HLA*, v. 96, n. 5, p. 601–609, 2020.

GAN, Q. F.; LI, Y. R.; LIU, Q. H.; LUND, M.; SU, G. S.; LIANG, X. W. Genome-wide association studies for the concentrations of insulin, triiodothyronine, and thyroxine in Chinese Holstein cattle. *Tropical Animal Health and Production*, v. 52, n. 4, p. 1655–1660, 2020.

GENG, M. T.; YAO, Y.; WANG, Y. L.; WU, X. H.; SUN, C.; LI, R. M.; FU, S. P.; DUAN, R. J.; LIU, J.; HU, X. W.; GUO, J. C. Structure, expression, and functional analysis of the hexokinase gene family in cassava. *International journal of molecular sciences*, v. 18, n. 5, p. 1041, 2017.

GÒDIA, M.; CASTELLÓ, A.; ROCCO, M.; CABRERA, B.; GIL, J. E. R.; BALASCH, S.; LEWIS, C.; SÁNCHEZ, A.; CLOP, A. Identification of circular RNAs in porcine sperm and evaluation of their relation to sperm motility. *Scientific Reports*, v. 10, n. 7985, p. 1–12, 2020.

GOMEZ, A. T.; BARTLEY, E. L. D.; FONTANESI, F.; BARRIENTOS, A. HIGD-Driven Regulation of Cytochrome c Oxidase Biogenesis and Function. *Cells*, v. 9, n. 1, p. 1–20, 2020.

GUARNIERI, S.; MORABITO, C.; BONCOMPAGNI, S.; PILLA, R. Growth Associated Protein 43 Is Expressed in Skeletal Muscle Fibers and Is Localized in Proximity of Mitochondria and Calcium Release Units. *PLoS ONE*, v. 8, n. 1, p. 53267, 2013.

GURGUL, A.; SZMATOŁA, T.; ROPKA-MOLIK, K.; JASIELCZUK, I.; PAWLINA, K.; SEMIK, E.; BUGNO-PONIEWIERSKA, M. Identification of genome-wide selection signatures in the Limousin beef cattle breed. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, v. 133, n. 4, p. 264–276, 1 ago. 2016.

HAFID, H.; NURAINI, N.; INDERAWATI, I.; KURNIAWAN, W. Related content Carcass Production of Cattle Slaughtered at Salatiga City Slaughter House. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, v. 119, n. 1, p. 1–7, 2018.

HAN, H.; SO, H.; DOMBY, E.; ENGLE, T. The relationship of pulmonary artery copper concentrations and genes involved in copper homeostasis in cattle, swine, and goats. *Asian–Australasian Journal of Animal Sciences*, v. 25, n. 2, p. 194–199, 2012.

HLONGWANE, N. L.; HADEBE, K.; SOMA, P.; DZOMBA, E. F.; MUCHADEYI, F. C. Genome Wide Assessment of Genetic Variation and Population Distinctiveness of the Pig Family in South Africa. *Frontiers in Genetics*, v. 11, p. 1–19, 2020.

HOPPEL, C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *American Journal of Kidney Diseases*, v.41, n.4, p. 4–12, 2003.

HORODYSKA, J.; REYER, H.; WIMMERS, K.; TRAKOOLJUL, N.; LAWLOR, P. G.; HAMILL, R. M.; JUSTYNA, H.; TEAGASCIE, H. R.; LAWLOR, P.; PEADAR, G. Transcriptome analysis of adipose tissue from pigs divergent in feed efficiency reveals alteration in gene networks related to adipose growth, lipid metabolism, extracellular matrix, and immune response. *Molecular Genetics and Genomics*, v. 294, n. 1, p. 395–408, 2019.

HUANG, W.; GUO, Y.; DU, W.; ZHANG, X.; LI, A.; MIAO, X. Global transcriptome analysis identifies differentially expressed genes related to lipid metabolism in Wagyu and Holstein cattle. *Scientific reports*, v. 7, n. 1, p. 1–11, 2017.

JANANI, C.; RANJITHA KUMARI, B. D. PPAR gamma gene – A review. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, v. 9, n.1, p. 46–50, 2015.

JEMAA, S. B.; MASTRANGELO, S.; LEE, S. H.; LEE, J. H.; BOUSSAHA, M. Genome-wide scan for selection signatures reveals novel insights into the adaptive capacity in local North African cattle. *Scientific reports*, v. 10, n. 1, p. 1–14, 2020.

JIANG, J.; M. A, L.; PRAKAPENKA, D.; VANRADEN, P. M.; COLE, J. B.; DA, Y. A large-scale genome-wide association study in U.S. Holstein cattle. *Frontiers in Genetics*, v. 10, n. 1, p. 1–21, 2019.

JIANG, Z.; MICHAL, J. J.; CHEN, J.; DANIELS, T. F.; KUNEJ, T.; GARCIA, M. D.; GASKINS, C. T.; BUSBOOM, J R.; ALEXANDER, L. J.; WRIGHT, R. W.; MACNEIL, M. D. Discovery of novel genetic networks associated with 19 economically important traits in beef cattle. *International Journal of Biological Sciences*, v. 5, n. 6, p. 528–542, 2009.

KELLER, F.; LEVITT, P. Developmental and regeneration-associated regulation of the limbic system associated membrane protein in explant cultures of the rat brain. *Neuroscience*, v. 28, n. 2, p. 455–474, 1989.

KIM, G. D.; YUN, L. S.; JUNG, E. Y.; SONG, S.; JIN, S.H. Quantitative changes in peptides derived from proteins in beef tenderloin (psoas major muscle) and striploin (longissimus lumborum muscle) during cold storage. *Food Chemistry*, v. 338, n. 1, p. 1–10, 2021.

KIM, K. S.; EDEA, Z. Assessment of genetic diversity and Signatures of Selection in Korean Cattle Populations. *Journal of Animal Breeding and Genomics*, v. 3, n. 4, p. 2586–4297, 2019.

KINSELLA, R. J.; KÄHÄRI, A.; HAIDER, S.; ZAMORA, J.; PROCTOR, G.; SPUDICH, G.; ALMEIDA-KING, J.; STAINES, D.; DERWENT, P.; KERHORNOU, A.; KERSEY, P.; FLICEK, P. Ensembl BioMarts: A hub for data retrieval across taxonomic space. *Database*, v. 2011, n. August 2014, 2011.

KOETZ, C.; ROSO, V. M.; FÁVARO, P. C.; PEREIRA, G. R.; BORGES, M. H. F.; BARCA, F. A.; BARCELLOS, J. O. J.; RIBEIRO, E. L. A. Heritability estimation and genetic correlations for mature weight, visual scores, and growth traits in Nellore cattle. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 48, n. 1, p. 1–10, 2019.

LAPATSINA, L.; BRAND, J.; POOLE, K.; DAUMKE, O.; LEWIN, G. R. Stomatin-domain proteins. *European Journal of Cell Biology*, v. 91, n. 4, p. 240–245, 2012.

LI, R.; LI, C.; CHEN, H.; LI, R.; CHONG, Q.; XIAO, H.; CHEN, S. Genome-wide scan of selection signatures in Dehong humped cattle for heat tolerance and disease resistance. *Animal Genetics*, v. 51, n. 2, p. 292–299, 2020.

LI, Y.; KIM, J. J. "Multiple linkage disequilibrium mapping methods to validate additive quantitative trait loci in Korean native cattle (Hanwoo)." *Asian-Australasian journal of animal sciences*, v. 28, n.7, p. 926–935, 2015.

LI, Y.; GAO, Y.; KIM, Y. S.; IQBAL, A.; KIM, J.J. A whole genome association study to detect additive and dominant single nucleotide polymorphisms for growth and

carcass traits in Korean native cattle, Hanwoo. *Asian–Australasian Journal of Animal Sciences*, v. 30, n. 1, p. 8–19, 2017.

LIU, X.; ZHAO, Y.; GAO, J.; PAWLYK, B.; STARCHER, B.; SPENCER, J. A.; YANAGISAWA, H.; ZUO, J.; LI, T. Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase–like 1 protein. *Nature genetics*, v. 36, n. 2, p. 178–182, 2004.

LIU, X.; ZHOU, L.; XIE, X.; WU, Z.; XIONG, X.; ZHANG, Z.; YANG, J.; XIAO, S.; ZHOU, M.; MA, J.; HUANG, L. Muscle glycogen level and occurrence of acid meat in commercial hybrid pigs are regulated by two low–frequency causal variants with large effects and multiple common variants with small effects. *Genetics Selection Evolution*, v. 51, n. 46, p. 1–16, 2019.

LIU, Y.; ZAN, L.; ZHAO, S.; XIN, Y.; JIAO, Y.; LI, K. Molecular characterization, expression pattern, polymorphism and association analysis of bovine ADAMTSL3 gene. *Molecular Biology Reports*, v. 39, n. 2, p. 1551–1560, 2012.

MAGALHÃES, A. F. B.; CAMARGO, G. M. F.; FERNANDES JUNIOR, G. A.; GORDO, D. G. M.; TONUSSI, R. L.; COSTA, R. B.; ESPIGOLAN, R.; SILVA, R. M. O.; BRESOLIN, T.; ANDRADE, W. B. F.; TAKADA, L.; FEITOSA, F. L. B.; BALDI, F.; ROBERTO CARVALHEIRO, R.; CHARDULO, L. A. L.; ALBUQUERQUE, L. G. Genome–Wide Association Study of Meat Quality Traits in Nellore Cattle. *Plos One*, v. 11, n. 6, p. 1–12, 2016.

MARTÍNEZ, R.; BEJARANO, D.; GÓMEZ, Y.; DASONEVILLE, R.; JIMÉNEZ, A.; EVEN, G.; SÖLKNER, J.; MÉSZÁROS, G. Genome–wide association study for birth, weaning and yearling weight in Colombian Brahman cattle. *Genetics and Molecular Biology*, v. 40, n. 2, p. 453–459, 2017.

MARTINS, R.; MACHADO, P. C.; PINTO, L. F. B.; SILVA, M. R.; SCHENKEL, F. S.; BRITO, L. F.; PEDROSA, V. B. Genome–wide association study and pathway analysis for fat deposition traits in nellore cattle raised in pasture–based systems. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, v.1, n.1, p. 1–19, 2020.

MATARNEH, S. K.; SILVA, S. L.; GERRARD, D. E. New Insights in Muscle Biology that Alter Meat Quality. *Annual Review of Animal Biosciences*, v. 9, n. 1, p. 1–23, 2021.

MATEESCU, R. G.; GARRICK, D. J.; REECY, J. M. Network analysis reveals putative genes affecting meat quality in Angus cattle. *Frontiers in Genetics*, v. 8, n. 1, p. 1–11, 2017.

MATSUMOTO, H.; SHIMIZU, Y.; TANAKA, A.; TAKUYA, N.; TABUCHI, I.; OYAMA, K.; TANIGUCHI, M.; MANNEN, H.; SASAZAKI, S. The SNP in the promoter region of the bovine ELOVL5 gene influences economic traits including subcutaneous fat thickness, *Molecular Biology Reports*. v. 40, n. 1, p. 3231–3237, 2013.

MCCABE, M.; WATERS, S.; MORRIS, D.; KENNY, D.; LYNN, D.; CREEVEY, C. RNA–seq analysis of differential gene expression in liver from lactating dairy cows divergent in negative energy balance. *BMC Genomics*, v. 13, n. 1, p. 1–11, 2013.

- MESSAD, F.; LOUVEAU, I.; KOFFI, B.; GILBERT, H.; GONDRET, F. Investigation of muscle transcriptomes using gradient boosting machine learning identifies molecular predictors of feed efficiency in growing pigs. *BMC Genomics*, v. 20, n. 1, p. 1–14, 2019.
- MI, H.; HUANG, X.; MURUGANAJU, A.; TANG, H.; MILLS, C.; KANG, D.; THOMAS, P. D. PANTHER version 11: Expanded annotation data from Gene Ontology and Reactome pathways, and data analysis tool enhancements. *Nucleic Acids Research*, v. 45, n. 1, p. 183–189, 2017.
- MISZTAL, I.; AGUILAR, I.; TSURUTA, S.; LEGARRA, A. Adaptation of BGF90 package for genomic computations. *Journal Dairy Science*, v. 95, n. 2, p. 90, 2012.
- MISZTAL, I.; TSURUTA, S.; LOURENCO, D. A. L.; MASUDA, Y.; AGUILAR, I.; LEGARRA, A.; VITEZICA, Z. Manual for BLUPF90 family of programs. v. 2018, 2018.
- MOHAMMADABADI, M.; BORDBAR, F.; JENSEN, J.; DU, M.; GUO, W. Key genes regulating skeletal muscle development and growth in farm animals. *Animals*, v. 11, n. 3, p. 1–25, 2021.
- MORAES NETO, O. O.; TAVEIRA, R. Z.; SANCHES, A. C.; BRUNES, L. C. Estimates of phenotypic correlations of visual and ultrasonographic carcass characteristics in Nellore breed. *PUBVET*, v. 12, n. 1, p. 1–5, 2018.
- MOTA, R. R.; SILVA, F. F.; LOPES, P. S.; TEMPELMAN, R. J.; SOLLERO, B. P.; AGUILAR, I.; CARDOSO, F. F. Analyses of reaction norms reveal new chromosome regions associated with tick resistance in cattle. *Animal*, v. 12, n. 2, p. 205–214, 2018.
- MU, Q.; ZHU, J.; SI, Y.; CHEN, X.; DUAN, G.; SUN, S.; FANG, G.; ZENG, Y.; YANG, N. Overexpression of PID1 reduces high density lipoprotein level and functionality in swine. *IUBMB Life*, v. 71, n. 12, p. 1946–1951, 2019.
- NASERKHEIL, M.; BAHRAMI, A.; LEE, D.; MEHRBAN, H. Integrating Single-Step GWAS and Bipartite Networks Reconstruction Provides Novel Insights into Yearling Weight and Carcass Traits in Hanwoo Beef Cattle. *Animals*, v. 10, n. 10, p. 1–26, 2020.
- NOLTE, W.; WEIKARD, R.; BRUNNER, R. M.; ALBRECHT, E.; HAMMON, H. M.; REVERTER, A.; KUHN, C. Biological Network Approach for the Identification of Regulatory Long Non-Coding RNAs Associated With Metabolic Efficiency in Cattle. *Frontiers in Genetics*, v. 10, n. 1, p. 1–19, 2019.
- NONNEMAN, D. J.; SHACKELFORD, S. D.; KING, D. A.; WHEELER, T. L.; WIEDMANN, R. T.; SNELLING, W. M.; ROHRER, G. A. Genome-wide association of meat quality traits and tenderness in swine 1,2. *Journal of Animal Science*, v. 91, n. 1, p. 4043–4050, 2013.
- OKADA, A.; TOMOOKA, Y. A role of Sema6A expressed in oligodendrocyte precursor cells. *Neuroscience Letters*, v. 539, n. 1, p. 48–53, 2013.

- PANDE, H. O.; TESFAYE, D.; HOELKER, M.; GEBREMEDHN, S.; HELD, E.; NEUHOFF, C.; THOLEN, E.; SCHELLANDER, K.; WONDIM, D. S. MicroRNA–424/503 cluster members regulate bovine granulosa cell proliferation and cell cycle progression by targeting SMAD7 gene through activin signalling pathway. *Journal of Ovarian Research*, v. 11, n. 1, 2018.
- PARK, J. R.; JUNG, J. W.; SEO, M. S.; KANG, S. K.; LEE, Y. S.; KANG, K. S. DNER modulates adipogenesis of human adipose tissue–derived mesenchymal stem cells via regulation of cell proliferation. *Cell Proliferation*, v. 43, n. 1, p. 19–28, 2010.
- PIMENTA, A. F.; ZHUKAREVA, V.; BARBE, M. F.; REINOSO, B. S.; GRIMLEY, C.; HENZEL, W.; FISCHER, I.; LEVITT, P. The limbic system–associated membrane protein is an Ig superfamily member that mediates selective neuronal growth and axon targeting. *Neuron*, v. 15, n. 2, p. 287–297, 1995.
- PRAJAPATI, B.M.; GUPTA, J. P.; PANDEY, D. P.; PARMAR, G. A.; CHAUDHARI, J. D. Molecular markers for resistance against infectious diseases of economic importance. *Veterinary World*, v. 10, n. 1, p. 112–120, 2017.
- PRICE, M. P.; THOMPSON, R. J.; ESHCOL, J. O.; WEMMIE, J. A.; BENSON, C. J. Stomatin Modulates Gating of Acid–sensing Ion Channels. *Journal of Biological Chemistry*, v. 279, n. 1, p. 53886–53891, 2004.
- PRINSEN, R. T.M.M.; ROSSONI, A.; GREDLER, B.; BIEBER, A.; BAGNATO, A.; STRILLACCI, M. G. A genome wide association study between CNVs and quantitative traits in Brown Swiss cattle. *Livestock Science*, v. 202, p. 7–12, 2017.
- QIU, H.; WANG, F.; LIU, C.; XU, X.; LIU, B. TEAD1–dependent expression of the FoxO3a gene in mouse skeletal muscle. *BMC Molecular Biology*, v. 12, n. 1, p. 1–10, 2011.
- RAZA, S. H. A.; KHAN, S.; AMJADI, M.; ABDELNOUR, S. A.; OHRAN, H.; ALANAZI, K. M.; ABD EL–HACK, M. E.; TAHA, A. E. KHAN, R.; GONG, C.; SCHREURS, N. M.; ZHAO, C.; WEI, D.; ZAN, L. Expression of the bovine KLF6 gene polymorphisms and their association with carcass and body measures in Qinchuan cattle (*Bos Taurus*). *Genomics*, v. 112, n. 1, p. 423–431, 2020.
- ROSSE, I. C.; ASSIS, J. G.; OLIVEIRA, F. S.; LEITE, L. R.; ARAUJO, F.; ZERLOTINI, A.; VOLPINI, A.; DOMINITINI, A. J.; LOPES, B. C.; ARBEX, W. A.; MACHADO, M. A.; PEIXOTO, M. G. C. D.; VERNEQUE, R. S.; MARTINS, M. F.; COIMBRA, R. S.; SILVA, M. V. G. B.; OLIVEIRA, G.; CARVALHO, M. R. S. Whole genome sequencing of Guzera´ cattle reveals genetic variants in candidate genes for production, disease resistance, and heat tolerance, *Mammalian Genome*, v. 28, n. 1, p. 66–80, 2016.
- ROUT, M.; PANIGRAHI, S.; PRADHAN, S.; SWAIN, K. Genetic basis of heat tolerance in cattle. *The Pharma Innovation*, v. 7, n. 5, p. 183–185, 2018.

RYU, J.; LEE, C. Identification of contemporary selection signatures using composite log likelihood and their associations with marbling score in Korean cattle. *Animal Genetics*, v. 45, n. 6, p. 765–770, 2014.

TACUMA, S. D.; PARALES, J. G.; PROM, C.; CHIRIVI, M.; LAGUNA, J.; LOCK, A. L.; CONTRERAS, G. A. Transcriptomic profiling of adipose tissue inflammation, remodeling, and lipid metabolism in periparturient dairy cows (*Bos taurus*). *BMC Genomics*, v. 21, n. 1, p. 1–13, 2020.

SADKOWSKI, T.; JANK, M.; ZWIERZCHOWSKI, L.; OPRZADEK, J.; MOTYL, T. Transcriptomic index of skeletal muscle of beef breeds bulls. *Journal of Physiology and Pharmacology*, v. 60, n. 1, p. 15–28, 2009.

EGERMAN, M. A.; GLASS, D. J. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, v. 49, n. 1, p. 59–68, 2014.

SAMBROOK, J.; FRITSCH, E.; MANIATIS, T. Molecular cloning: a laboratory manual. *Analytical Biochemistry*, v. 170, n. 2, p. 182–183, 1989.

SÁNCHEZ, N. M.; RUEDA, J.; CARABAÑO, M. J.; REVERTER, A.; MCWILLIAM, S.; GONZÁLEZ, C.; DÍAZ, C. Skeletal muscle specific genes networks in cattle. *Functional and Integrative Genomics*, v. 10, n. 4, p. 609–618, 2010.

SANTOS, F. S.; NEGREIROS, M. P.; SCHUCHMANN, R. K.; RODRIGUEZ, J. D.; LÔBO, R. B.; BANCHERO, G.; PEREIRA, A. S.C.; BERGMANN, J. A.G.; BALDI, F. Genetic parameters and genomic regions associated with calving ease in primiparous Nellore heifers. *Livestock Science*, v. 240, n. 1, p. 1–8, 2020.

SASAKI, S.; IBI, T.; IKEDA, S.; SUGIMOTO, Y. A genome-wide association study reveals a quantitative trait locus for age at first calving in delta/notch-like EGF repeat containing on chromosome 2 in Japanese Black cattle. *Animal Genetics*, v. 45, n. 2, p. 285–287, 2014.

SCHLEGEL, G.; KELLER, J.; HIRCHE, F.; GEIßLER, S.; SCHWARZ, F. J.; RINGSEIS, R.; STANGL, G. I.; EDER, K. Expression of genes involved in hepatic carnitine synthesis and uptake in dairy cows in the transition period and at different stages of lactation. *BMC Veterinary Research*, v. 8, n. 1, p. 1–28, 2012.

SEABURY, C. M.; OLDESCHULTE, D. L.; SAATCHI, M.; BEEVER, J. E.; JARED E. DECKER, J. E.; YVETTE A. HALLEY, Y. A.; BHATTARAI, E. K.; MOLAEI, M.; FREETLY, H. C.; HANSEN, S. L.; IQUISE, Y. H.; JOHNSON, K. A.; MONTY S. KERLEY, M. S.; KIM, J.; LOY, D. D.; MARQUES, E.; NEIBERGS, H. L.; SCHNABEL, R. D.; SHIKE, D. W.; SPANGLER, M. L.; ROBERT L. WEABER, R.; GARRICK, D. J.; TAYLOR, J. F. Genome-wide association study for feed efficiency and growth traits in U.S. beef cattle. *BMC Genomics*, v. 18, n. 1, p. 1–25, 2017.

SEEGAR, T. C. M.; BLACKLOW, S. C. Domain integration of ADAM family proteins: Emerging themes from structural studies. *Experimental Biology and Medicine*, v. 244, n. 17, p. 1510–1519, 2019.

SHANG, P.; LI, W.; LIU, G.; ZHANG, J.; LI, M.; WU, L.; WANG, K.; CHAMBA, Y. Identification of lncRNAs and genes responsible for fatness and fatty acid composition traits between the tibetan and yorkshire pigs. *International Journal of Genomics*, v. 2019, n. 1, p. 1–4, 2019.

SHARMA, U.; BANERJEE, P.; JOSHI, J.; KAPOOR, P.; VIJH, R. K. QTL milk fat percentage in buffaloes. *Indian Journal of Animal Sciences*, v. 88, n. 6, p. 714–723, 2018.

SHI, C. M.; WANG, Y. M.; ZHANG, C. M.; QIU, J.; SHEN, Y. H.; ZHU, J. G.; CHEN, L.; XU, G. F.; ZHAO, Y. P.; JI, C. B.; GUO, X. R. Knockdown of NYGGF4 (PID1) rescues insulin resistance and mitochondrial dysfunction induced by FCCP in 3T3–L1 adipocytes. *Mitochondrion*, v. 12, n. 6, p. 600–606, 2012.

SILVA, D. B.S.; FONSECA, L. F.S.; PINHEIRO, D. G.; MAGALHÃES, A. F.B.; MUNIZ, M. M. M.; FERRO, J. A.; BALDI, F.; CHARDULO, L. A. L.; SCHNABEL, R. D.; TAYLOR, J. F.; ALBUQUERQUE, L. G. Spliced genes in muscle from Nelore Cattle and their association with carcass and meat quality. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 2020.

SILVA, R. P., ESPIGOLAN, R., BERTON, M. P., STAFUZZA, N. B., SANTOS, F. S., NEGREIROS, M. P., SCHUCHMANN, R.K.; J.D. RODRIGUEZ, J. D.; LÔBO, R. B.; G.BANCHERO, G.; PEREIRA, A. S.C.; BERGMANN, J. A. G.; VASAN, R. S.; LARSON, M. G.; ARAGAM, J.; WANG, T. J.; MITCHELL, G. F.; KATHIRESAN, S.; NEWTON–CHEH, C.; VITA, J. A.; KEYES, M. J.; O'DONNELL, C. J.; LEVY, D.; BENJAMIN, E. J. Genome–wide association of echocardiographic dimensions, brachial artery endothelial function and treadmill exercise responses in the Framingham Heart Study. *BMC Medical Genetics*, v. 8, n. 1, p. 1–14, 2007.

SILVA, R. P.; ESPIGOLAN, R.; BERTON, M. P.; LÔBO, R. B.; MAGNABOSCO, C. U.; PEREIRA, A. S. C.; BALDI, F. Genomic prediction ability for carcass composition indicator traits in Nellore cattle. *Livestock Science*, v. 245, n. 1, p. 1–7, 2021.

SILVEIRA, D. D.; DE VARGAS, L.; PEREIRA, R. J.; LÔBO, R. B.; DE SOUZA, F. R. P.; BOLIGON, A. A. Beef cattle growth deceleration parameters and its correlations with growth, carcass and morphological composition traits. *Livestock Science*, v. 214, n. 1, p. 167–174, 2018.

SOUZA, J. S.; SILVEIRA, D. D.; TEIXEIRA, B. B. M.; BOLIGON, A. A. Parameters and genetic associations of visual scores and weights in Hereford and Braford breeds. *Livestock Science*, v. 241, n. 1, p. 1–7, 2020.

SUPEK, F.; MATKO, B.; NIVES, S.; TOMISLAV, S. REVIGO Summarizes and Visualizes Long Lists of Gene Ontology Terms. *Plos One*, v. 6, n. 7, p. e21800, 2011.

SRIKANTH, K.; LEE, S. H.; CHUNG, K. Y.; PARK, J. E.; JANG, G. W.; PARK, M. R.; KIM, N. Y.; KIM, T. H.; CHAI, H. H.; PARK, W. C.; LIM, D. A gene–set enrichment and protein–protein interaction network–based gwas with regulatory snps identifies candidate genes and pathways associated with carcass traits in hanwoo cattle. *Genes*, v. 11, n. 3, p. 1–22, 2020.

SRIVASTAVA, S.; SRIKANTH, K.; WON, S.; SON, J.; PARK, J. E.; PARK, W.; CHAI, H. H.; LIM, D. Haplotype-Based Genome-Wide Association Study and Identification of Candidate Genes Associated with Carcass Traits in Hanwoo Cattle. *Genes*, v. 11, n. 551, p. 1–18, 2020.

STEWART, S. M.; GARDNER, G. E.; WILLIAMS, A.; PETHICK, D. W.; MCGILCHRIST, P.; KUCHIDA, K. Association between visual marbling score and chemical intramuscular fat with camera marbling percentage in Australian beef carcasses. *Meat Science*, v. 1, n.1, p. 1–26, 2020.

SUGIMOTO, M.; WATANABE, T.; SUGIMOTO, Y. The Molecular Effects of a Polymorphism in the 5'UTR of Solute Carrier Family 44, Member 5 that Is Associated with Birth Weight in Holsteins. *PLoS ONE*, v. 7, n. 7, p. 1–10, 2012.

SUN, Y.; WANG, C.; SUN, X.; JIANG, S.; GUO, M. Characterization of the milk fat globule membrane proteome in colostrum and mature milk of Xinong Saanen goats. *Journal of Dairy Science*, v. 103, n. 4, p. 3017–3024, 1 abr. 2020.

TAGA, H.; CHILLIARD, Y.; MEUNIER, B.; CHAMBON, C.; PICARD, B.; ZINGARETTI, M. C.; CINTI, S.; BONNET, M. Cellular and molecular large-scale features of fetal adipose tissue: Is bovine perirenal adipose tissue Brown? *Journal of Cellular Physiology*, v. 227, n. 4, p. 1688–1700, 2012.

TEIXEIRA, B. B. M.; MACNEIL, M. D.; DA COSTA, R. F.; DIONELLO, N. J. L.; YOKOO, M. J.; CARDOSO, F. F. Genetic parameters and trends for traits of the Hereford and Braford breeds in Brazil. *Livestock Science*, v. 208, n. 1, p. 60–66, 2018.

TISDALE, E. J.; BOURNE, J. R.; KHOSRAVI-FAR, R.; DER, C. J.; BALCH, W. E. GTP-binding mutants of rab1 and rab2 are potent inhibitors of vesicular transport from the endoplasmic reticulum to the Golgi complex. *The Journal of cell biology*, v.119, n. 4, p. 749–761, 1992.

TWOMEY, A. J.; BERRY, D. P.; EVANS, R. D.; DOHERTY, M. L.; GRAHAM, D. A.; PURFIELD, D. C. Genome-wide association study of endo-parasite phenotypes using imputed whole-genome sequence data in dairy and beef cattle. *Genetics Selection Evolution*, v. 51, n. 15, p. 1–17, 2019.

VANRADEN, P. M.; VAN TASSELL, C. P.; WIGGANS, G. R.; SONSTEGARD, T. S.; SCHNABEL, R. D.; TAYLOR, J. F.; SCHENKEL, F. S. Invited Review: Reliability of genomic predictions for North American Holstein bulls. *Journal of Dairy Science*, v. 92, n. 1, p. 16–24, 2009.

VARGAS, G.; SCHENKEL, F. S.; BRITO, L. F.; NEVES, H. H. R.; MUNARI, D. P., BOLIGON, A. A.; CARVALHEIRO, R. Unravelling biological biotypes for growth, visual score and reproductive traits in Nelore cattle via principal component analysis. *Livestock Science*, v. 217, n.1, p. 37–43, 2018.

VERMA, P.; SHARMA, A.; SODHI, M.; THAKUR, K.; KATARIA, R. S.; NIRANJAN, S. K.; BHARTI, V. K.; KUMAR, P.; GIRI, A.; KALIA, S.; MUKESH, M. Transcriptome analysis of circulating pbmcs to understand mechanism of high altitude adaptation in native cattle of ladakh region. *Scientific Reports*, v. 8, n. 7681, p. 1–15, 2018.

VIANA, A. F. P. ; RORATO, P. R. N.; MELLO, F. C. B.; MACHADO, D. S.; FIGUEIREDO, A. M.; BRAVO, A. P.; FELTES, G. L. Principal component analysis of breeding values for growth, reproductive and visual score traits of Nellore cattle. *Livestock Science*, v. 241, n. 1, p. 1–7, 2020.

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

WANG, X.; LIU, X.; DENG, D.; MEI, Y.; LI, X. Genetic determinants of pig birth weight variability. *BMC Genetics*, v. 17, n. 1, p. 41–48, 2016.

WANG, X.; MIAO, J.; XIA, J.; CHANG, T.; GUANGXIN, E.; BAO, J.; JIN, S.; XU, L.; ZHANG, L.; ZHU, B.; GAO, X.; CHEN, Y.; LI, J.; GAO, H. Identifying novel genes for carcass traits by testing G × E interaction through genome-wide meta-analysis in Chinese Simmental beef cattle. *Livestock Science*, v. 212, p. 75–82, 2018.

WILKINSON, S.; LU, ZEN H.; MEGENS, H. J.; ARCHIBALD, A. L.; HALEY, CHRIS.; JACKSON, I. J.; GROENEN, M. A. M.; CROOIJMANS, R. P. M. A.; OGDEN, R.; WIENER, P. Signatures of Diversifying Selection in European Pig Breeds. *PLoS Genetics*, v. 9, n. 4, p. 1–15, abr. 2013.

YAMAKAWA, T.; WHITSON, R. H.; LI, S. A.; ITAKURA, K. Modulator recognition factor-2 is required for adipogenesis in mouse embryo fibroblasts and 3T3-L1 cells. *Molecular Endocrinology*, v. 22, n. 2, p. 441–453, 2008.

YUN, M.; HANTING, G.; FENG, L.; NINGBO, C.; YONGJIE, X.; JINHANG, J.; FEN, L.; FANGRU, L.; MAN, Z.; KUILIN, S.; NI, C.; JUNYA, L. Tissue expression, association analysis between three novel SNPs of the RXRG gene and growth traits in Chinese indigenous cattle. *Chinese Science Bulletin*, v. 58,n.1, p. 2053–2060, 2013.

ZAKHAROV, V. V.; MOSEVITSKY, M. I. Oligomeric structure of brain abundant proteins GAP-43 and BASP1. *Journal of Structural Biology*, v. 170, n. 3, p. 470–483, 2010.

ZACCO, A.; COOPER, V.; CHANTLER, P. D.; FISHER, S. H.; HORTON, H. L.; LEVITT, P. Isolation, biochemical characterization and ultrastructural analysis of the limbic system-associated membrane protein (LAMP), a protein expressed by neurons comprising functional neural circuits. *Journal of Neuroscience*, v. 10, n. 1, p. 73–90, 1990.

ZAPPATERRA, M.; ZAMBONELLI, P.; SCHIVAZAPPA, C.; SIMONCINI, N.; VIRGILI, R.; STEFANON, B.; DAVOLI, R. Investigating the Features of PDO Green Hams

during Salting: Insights for New Markers and Genomic Regions in Commercial Hybrid Pigs. *Animals*, v. 11, n. 1, p.1-19, 2021.

ZHANG, H. M.; XIA, H. L.; JIANG, H. R.; MAO, Y. J.; QU, K. X.; HUANG, B. Z.; GONG, Y. C.; YANG, Z. P.; RYAN, A. K. Longissimus dorsi muscle transcriptomic analysis of Yunling and Chinese simmental cattle differing in intramuscular fat content and fatty acid composition. *Genome*, v. 61, n. 8, p. 549–558, 2018.

ZHANG, H.; SHEN, L. Y.; XU, Z. C.; KRAMER, L. M.; YU, J. Q.; ZHANG, X. Y.; NA, W.; YANG, L. L.; CAO, Z. P.; LUAN, P.; REECY, J. M.; LI, H. Haplotype-based genome-wide association studies for carcass and growth traits in chicken. *Poultry Science*, v. 99, n. 5, p. 2349–2361, 2020.

ZHANG, Z.; LIU, J.; DING, X.; BIJMA, P.; KONING, D. J.; ZHANG, Q. Best linear unbiased prediction of genomic breeding values using a trait-specific marker-derived relationship matrix. *Plos One*, v. 5, n. 9, p. 1–8, 2010.

ZHAO, Y.; LIU, H.; RIKER, A. I.; FODSTAD, O.; LEDOUX, S. P.; WILSON, G. L.; TAN, M. Emerging metabolic targets in cancer therapy. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library*, v. 16, n. 1, p. 1844–1860, 2011.

ZENG, X. Q.; ZHANG, C. M.; TONG, M. L.; CHI, X.; LI, X. L.; JI, C. B.; ZHANG, R.; GUO, X. R. Knockdown of NYGGF4 increases glucose transport in C2C12 mice skeletal myocytes by activation IRS–1/PI3K/AKT insulin pathway. *Journal Bioenergetics and Biomembranes*, v. 44, n. 1, p. 351–355, 2012.

ZUIN, R. G.; BUZANSKAS, M.E; CAETANO, S.L.; VENTURINI, G.C.; GUIDOLIN, D.G.F.; GROSSI, D.A.; CHUD, T.C.S.; PAZ, C.C.P.; LÔBO, R.B.; MUNARI, D.P. Genetic analysis on growth and carcass traits in Nelore cattle. *Meat Science*, v. 91, n. 3, p. 352–357, 2012.

APÊNDICE A - TABELA SUPLEMENTAR 1. ENRIQUECIMENTO DE ONTOLOGIA GENÉTICA PARA A CARACTERÍSTICA DE CONFORMAÇÃO CORPORAL EM BOVINOS DA RAÇA NELORE.

Tabela Suplementar 1. Enriquecimento de Ontologia Genética para a característica de conformação corporal em bovinos da raça Nelore.

(continua)

GO	Gene	Função	P-value
GO:0032210	<i>AEBP2</i>	Regulação da manutenção do telômero via telomerase	1,09E-02
GO:1904356	<i>AEBP2</i>	Regulação da manutenção do telômero via alongamento do telômero	1,20E-02
GO:0032204	<i>AEBP2</i>	Regulação da manutenção do telômero	1,75E-02
GO:1905324	<i>AEBP2</i>	Conjunto complexo telômero-telomerase	1,75E-02
GO:0032200	<i>AEBP2</i>	Organização telômero	4,31E-02
GO:0007004	<i>AEBP2</i>	Manutenção do telômero via telomerase	1,75E-02
GO:0010833	<i>AEBP2</i>	Manutenção do telômero via alongamento do telômero	2,07E-02
GO:0000723	<i>AEBP2</i>	Manutenção do telômero	4,31E-02
GO:0006278	<i>AEBP2</i>	Processo biossintético de DNA dependente de RNA	1,96E-02
GO:0042632	<i>CYP7A1</i>	Homeostase do colesterol	1,96E-02
GO:0055088	<i>CYP7A1</i>	Homeostase lipídica	3,99E-02
GO:0043967	<i>MORF4L1</i>	Acetilação de histona H4	2,07E-02
GO:0016573	<i>MORF4L1</i>	Acetilação de histona	3,36E-02
GO:0018393	<i>MORF4L1</i>	Acetilação de peptidil-lisina interna	3,46E-02
GO:0006475	<i>MORF4L1</i>	Acetilação de aminoácido de proteína interna	3,46E-02
GO:0006473	<i>MORF4L1</i>	Acetilação de proteína	4,63E-02
GO:0018394	<i>MORF4L1</i>	Acetilação de peptidil-lisina	3,46E-02
GO:0006694	<i>CYP7A1</i>	Processo biossintético de esteróides	2,93E-02
GO:0016575	<i>MORF4L1</i>	Desacetilação de histona	3,25E-02
GO:0098732	<i>MORF4L1</i>	Desacetilação de macromoléculas	4,20E-02
GO:0001101	<i>RXRG</i>	Resposta ao ácido químico	4,20E-02
GO:0072330	<i>CYP7A1</i>	Processo biossintético de ácido monocarboxílico	4,31E-02
GO:1901617	<i>CYP7A1</i>	Processo biossintético de composto hidroxil orgânico	4,42E-02
GO:0022008	<i>BTBD1</i> <i>AEP2</i>	Neurogênese	4,58E-02

Tabela Suplementar 1. Enriquecimento de Ontologia Genética para a característica de conformação corporal em bovinos da raça Nelore.

(conclusão)

GO	Gene	Função	P-value
GO:0048731	<i>BTBD1</i>	Desenvolvimento de sistema	4,46E-02
	<i>AEP2</i>		
	<i>BPNT2</i>		
GO:0048856	<i>RGRX</i>	Desenvolvimento da estrutura anatômica	2,54E-02
	<i>BTBD1</i>		
	<i>AEP2</i>		
	<i>BPNT2</i>		
GO:0032502	<i>RGRX</i>	Processo de desenvolvimento	3,75E-02
	<i>BTBD1</i>		
	<i>AEP2</i>		
	<i>BPNT2</i>		
GO:0030154	<i>RGRX</i>	Diferenciação celular	4,58E-02
	<i>BTBD1</i>		
	<i>AEP2</i>		
GO:0006998	<i>UBXN2B</i>	Organização de envelopes nucleares	7,24E-03
GO:0006997	<i>UBXN2B</i>	Organização do núcleo	1,38E-02
GO:0045216	<i>CTNND2</i>	Organização de junção célula-célula	1,77E-02
GO:0034330	<i>CTNND2</i>	Organização de junção celular	2,35E-02
GO:0000045	<i>UBXN2B</i>	Montagem de autofagossomo	3,12E-02
GO:0016236	<i>UBXN2B</i>	Macroautofagia	4,40E-02
GO:0007033	<i>UBXN2B</i>	Organização vacúolo	4,02E-02
GO:0007030	<i>UBXN2B</i>	Organização Golgi	3,38E-02
GO:0016579	<i>USP35</i>	Desubiquitinação de proteínas	4,40E-02
GO:0070646	<i>USP35</i>	Modificação de proteínas por remoção de pequenas proteínas	4,97E-02

Fonte: A autora

APÊNDICE B - TABELA SUPLEMENTAR 2. ENRIQUECIMENTO DE ONTOLOGIA GENÉTICA PARA A CARACTERÍSTICA DE PRECOCIDADE EM BOVINOS DA RAÇA NELORE

Tabela Suplementar 2. Enriquecimento de Ontologia Genética para a característica de precocidade em bovinos da raça Nelore.

(continua)

GO	Gene	Função	P-value
GO:0034219	<i>PID1</i>	Transporte transmembranar de carboidratos	2,11E-03
GO:0008643	<i>PID1</i>	Transporte de carboidratos	2,64E-03
GO:2000377	<i>PID1</i>	Regulação do processo metabólico de espécies reativas de oxigênio	2,11E-03
GO:0032924	<i>ACVR2A</i>	Via de sinalização do receptor de ativina	1,29E-02
GO:0000038	<i>ELOVL5</i>	Processo metabólico de ácidos graxos de cadeia longa	8,95E-03
GO:0006749	<i>GSTA5</i>	Processo metabólico da glutatona	2,92E-02
GO:0030148	<i>ELOVL5</i>	Processo biossintético esfingolípido	1,78E-02
GO:0006665	<i>ELOVL5</i>	Processo metabólico esfingolípido	2,40E-02
GO:0006643	<i>ELOVL5</i>	Processo metabólico lipídico da membrana	3,84E-02
GO:0046467	<i>ELOVL5</i>	Processo biossintético lipídico da membrana	3,07E-02
GO:0006633	<i>ELOVL5</i>	Processo biossintético de ácidos graxos	1,89E-02
GO:0072330	<i>ELOVL5</i>	Processo biossintético do ácido monocarboxílico	2,09E-02
GO:0009410	<i>GSTA5</i>	Resposta ao estímulo xenobiótico	3,72E-02
GO:0046394	<i>ELOVL5</i>	Processo biossintético do ácido carboxílico	4,80E-02
GO:0016053	<i>ELOVL5</i>	Processo biossintético de ácido orgânico	4,80E-02
GO:0051051	<i>PID1</i>	Regulação negativa do transporte	2,30E-02
GO:0001510	<i>CMTR1</i>	Metilação do RNA	2,66E-02
GO:0072593	<i>PID1</i>	Processo metabólico de espécies reativas de oxigênio	2,66E-02
GO:0060070	<i>BCL9</i>	Via de sinalização Wnt canônica	3,94E-02
GO:0007267	<i>BCL9</i>	Sinalização célula a célula	1,74E-02
GO:0034762	<i>APBA1</i> <i>PID1</i>	Regulação do transporte transmembranar	4,25E-02

Tabela Suplementar 2. Enriquecimento de Ontologia Genética para a característica de precocidade em bovinos da raça Nelore.

(conclusão)

GO	Gene	Função	P-value
GO:0097712	<i>CILK1</i>	Vesícula visando trans-Golgi ao compartimento da membrana periciliar	4,60E-02
GO:0060271	<i>CILK1</i>	Montagem de cílio	4,60E-02
GO:1905349	<i>CILK1</i>	Montagem de zona de transição ciliar	4,60E-02
GO:0035735	<i>CILK1</i>	Transporte intraciliar envolvido na montagem do cílio	4,60E-02
GO:0035082	<i>CILK1</i>	Montagem axoneme	4,60E-02
GO:0001578	<i>CILK1</i>	Formação de feixes de microtúbulos	4,91E-02

Fonte: A autora

APÊNDICE C - TABELA SUPLEMENTAR 3. ENRIQUECIMENTO DE ONTOLOGIA GENÉTICA PARA A CARACTERÍSTICA DE MUSCULOSIDADE EM BOVINOS DA RAÇA NELORE

Tabela Suplementar 3. Enriquecimento de Ontologia Genética para a característica de musculabilidade em bovinos da raça Nelore.

(continua)

GO	Gene	Função	P-value
GO:0001764	SEMA6A	Migração de neurônios	4,92E-03
GO:0048699	SEMA6A TIAM2 UNC5A GAP43	Geração de neurônios	4,66E+11
GO:0022008	SEMA6A TIAM2 UNC5A GAP43	Neurogênese	5,71E+10
GO:0007399	SEMA6A TIAM2 UNC5A GAP43	Desenvolvimento do sistema nervoso	2,08E+12
GO:0048731	SEMA6A TIAM2 UNC5A GAP43	Desenvolvimento de sistema	1,41E-03
GO:0048856	SEMA6A TIAM2 UNC5A GAP43	Desenvolvimento da estrutura anatômica	5,07E-03
GO:0032502	SEMA6A TIAM2 UNC5A GAP43	Processo de desenvolvimento	7,79E-03
GO:0007275	SEMA6A TIAM2 UNC5A GAP43	Desenvolvimento de organismo multicelular	2,21E-03
GO:0032501	SEMA6A TIAM2 UNC5A GAP43	Processo de organismo multicelular	9,91E-03
GO:0030154	SEMA6A TIAM2 UNC5A GAP43	Diferenciação celular	1,46E-03
GO:0048869	SEMA6A TIAM2 UNC5A GAP43	Desenvolvimento de processos celulares	2,02E-03
GO:0040011	TIAM2 UNC5A GAP43	Locomoção	2,61E-03
GO:0006928	TIAM2 UNC5A GAP43	Movimento da célula ou componente subcelular	7,51E-03

Tabela Suplementar 3. Enriquecimento de Ontologia Genética para a característica de musculabilidade em bovinos da raça Nelore.

(continua)

GO	Gene	Função	P-value
GO:0045739	<i>UIMC1</i>	Regulação positiva do reparo do DNA	4,22E-03
GO:0006282	<i>UIMC1</i>	Regulação do reparo do DNA	8,77E-03
GO:0051052	<i>UIMC1</i>	Regulação do processo metabólico do DNA	2,13E-02
GO:2001020	<i>UIMC1</i>	Regulação da resposta ao estímulo de dano ao DNA	1,26E-02
GO:0080135	<i>UIMC1</i>	Regulação da resposta celular ao estresse	2,51E-02
GO:0080134	<i>UIMC1</i>	Regulação da resposta ao estresse	3,91E-02
GO:2001022	<i>UIMC1</i>	Regulação positiva da resposta ao estímulo de dano ao DNA	7,02E-03
GO:0070536	<i>UIMC1</i>	Desubiquitinação ligada à proteína K63	5,27E-03
GO:0016579	<i>UIMC1</i>	Desubiquitinação protéica	2,37E-02
GO:0070646	<i>UIMC1</i>	Modificação de proteínas por remoção de pequenas proteínas	2,68E-02
GO:0006096	<i>HK3</i>	Processo glicolítico	6,67E-03
GO:0006091	<i>HK3</i>	Geração de metabolitos precursores e energia	4,35E-02
GO:0046939	<i>HK3</i>	Fosforilação de nucleotídeos	6,67E-03
GO:0050772	<i>TIAM2</i>	Regulação positiva da axonogênese	1,33E-02
GO:0050770	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação da axonogênese	4,93E+11
GO:0010769	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação da morfogênese celular envolvida na diferenciação	7,00E+11
GO:0022604	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação da morfogênese celular	2,30E-03
GO:0022603	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação da morfogênese da estrutura anatômica	4,16E-03
GO:0050793	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação do processo de desenvolvimento	1,39E-02
GO:0051128	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação da organização do componente celular	3,57E-02
GO:0060284	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação do desenvolvimento celular	3,27E-03
GO:0045595	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação da diferenciação celular	5,81E-03

Tabela Suplementar 3. Enriquecimento de Ontologia Genética para a característica de musculabilidade em bovinos da raça Nelore.

(continua)

GO	Gene	Função	P-value
GO:0010975	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação do desenvolvimento da projeção de neurônios	1,09E-03
GO:0045664	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação da diferenciação neuronal	1,84E-03
GO:0050767	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação da neurogênese	2,71E-03
GO:0051960	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação do desenvolvimento do sistema nervoso	3,37E-03
GO:2000026	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação do desenvolvimento do organismo multicelular	7,19E-03
GO:0051239	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação do processo de organismo multicelular	1,52E-02
GO:0120035	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação da organização da projeção celular delimitada pela membrana plasmática	1,57E-03
GO:0031344	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação da organização da projeção celular	1,64E-03
GO:0010976	<i>TIAM2</i>	Regulação positiva do desenvolvimento da projeção de neurônios	2,18E-02
GO:0031346	<i>TIAM2</i>	Regulação positiva da organização da projeção celular	3,12E-02
GO:0045666	<i>TIAM2</i>	Regulação positiva da diferenciação de neurônios	2,64E-02
GO:0050769	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação positiva da neurogênese	4,13E+11
GO:0051240	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Regulação positiva do processo de organismo multicelular	3,06E-03
GO:0005975	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i>	Processo metabólico de carboidratos	4,69E-02
GO:0014033	<i>SEMA6A</i>	Diferenciação de células da crista neural	1,61E-02
GO:0009888	<i>SEMA6A</i> <i>GAP43</i>	Desenvolvimento de tecido	7,04E-03
GO:0006725	<i>HK3</i> <i>SCAF8</i> <i>UIMC1</i>	Processo metabólico de compostos aromáticos celulares	3,91E-02
GO:1901360	<i>HK3</i> <i>SCAF8</i> <i>UIMC1</i>	Processo metabólico de composto cíclico orgânico	4,17E-02
GO:0046483	<i>HK3</i> <i>SCAF8</i> <i>UIMC1</i>	Processo metabólico de heterociclo	3,86E-02
GO:0006139	<i>HK3</i> <i>SCAF8</i> <i>UIMC1</i>	Processo metabólico composto contendo nucleobase	3,68E-02
GO:0046034	<i>HK3</i>	Processo metabólico de ATP	2,89E-02

Tabela Suplementar 3. Enriquecimento de Ontologia Genética para a característica de musculabilidade em bovinos da raça Nelore.

(continua)

GO	Gene	Função	P-value
GO:0006378	SCAF8	Poliadenilação de mRNA	8,07E-03
GO:0031123	SCAF8	mRNA 3'-final de processamento	2,13E-02
GO:0042593	HK3	Homeostase da glicose	8,07E-03
GO:0048675	SEMA6A	Extensão de axônio	1,75E-02
GO:0120036	TIAM2 UNC5A SEMA6A	Organização de projeção celular delimitada por membrana plasmática	7,52E+10
GO:0016043	GAP43 TIAM2 UNC5A SEMA6A	Organização do componente celular	2,31E-02
GO:0071840	GAP43 TIAM2 UNC5A SEMA6A	Organização ou biogênese do componente celular	2,99E-02
GO:0048468	UIMC1 GAP43 TIAM2 UNC5A SEMA6A	Desenvolvimento celular	8,61E+10
GO:0030182	GAP43 TIAM2 UNC5A SEMA6A	Diferenciação de neurônios	3,46E+10
GO:0120039	GAP43 TIAM2 UNC5A SEMA6A	Morfogênese de projeção de células delimitadas por membrana plasmática	4,24E+08
GO:0048858	GAP43 TIAM2 UNC5A SEMA6A	Morfogênese da projeção celular	4,24E+08
GO:0032990	GAP43 TIAM2 UNC5A SEMA6A	Morfogênese da parte celular	4,34E+09
GO:0032989	GAP43 TIAM2 UNC5A SEMA6A	Morfogênese do componente celular	4,54E+10
GO:0009653	GAP43 TIAM2 UNC5A SEMA6A	Morfogênese da estrutura anatômica	2,86E+10

Tabela Suplementar 3. Enriquecimento de Ontologia Genética para a característica de musculabilidade em bovinos da raça Nelore.

(continua)

GO	Gene	Função	P-value
GO:0000902	<i>TIAM2</i> <i>UNC5A</i> <i>SEMA6A</i> <i>GAP43</i>	Morfogênese celular	3,08E+10
GO:0061564	<i>TIAM2</i> <i>UNC5A</i> <i>SEMA6A</i> <i>GAP43</i>	Desenvolvimento de axônio	2,05E+08
GO:0048667	<i>TIAM2</i> <i>UNC5A</i> <i>SEMA6A</i> <i>GAP43</i>	Morfogênese celular envolvida na diferenciação de neurônios	2,65E+10
GO:0000904	<i>TIAM2</i> <i>UNC5A</i> <i>SEMA6A</i> <i>GAP43</i>	Morfogênese celular envolvida na diferenciação	6,73E+09
GO:0016049	<i>SEMA6A</i>	Crescimento celular	2,23E-02
GO:0040007	<i>SEMA6A</i> <i>GAP43</i>	Crescimento	7,25E+11
GO:0060560	<i>SEMA6A</i>	Crescimento do desenvolvimento envolvido na morfogênese	2,02E-02
GO:0048589	<i>SEMA6A</i> <i>GAP43</i>	Crescimento de desenvolvimento	6,27E+11
GO:0042060	<i>GAP43</i>	Cicatrização de feridas	1,95E-02
GO:0009611	<i>GAP43</i>	Resposta ao ferimento	2,16E-02
GO:0050896	<i>TIAM2</i> <i>UIMC1</i> <i>SEMA6A</i> <i>GAP43</i> <i>GZMB</i>	Resposta a estímulos	1,14E-02
GO:0045665	<i>SEMA6A</i>	Regulação negativa da diferenciação de neurônios	1,95E-02
GO:0051241	<i>SEMA6A</i>	Regulação negativa do processo de organismo multicelular	4,14E-02
GO:0001558	<i>SEMA6A</i>	Regulação do crescimento celular	1,95E-02
GO:0040008	<i>SEMA6A</i>	Regulação do crescimento	2,16E-02
GO:0032102	<i>SEMA6A</i>	Regulação negativa da resposta a estímulos externos	2,02E-02
GO:0051271	<i>SEMA6A</i>	Regulação negativa do movimento do componente celular	2,37E-02
GO:0040013	<i>SEMA6A</i>	Regulação negativa da locomoção	2,37E-02

Tabela Suplementar 3. Enriquecimento de Ontologia Genética para a característica de musculabilidade em bovinos da raça Nelore.

(conclusão)

GO	Gene	Função	P-value
GO:0007411	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i> <i>UNC5AG</i> <i>AP43</i>	Orientação do axônio	5,00E+10
GO:0097485	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i> <i>GAP43</i>	Orientação de projeção de neurônios	5,00E+10
GO:0006935	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i> <i>GAP43</i>	Quimiotaxia	4,94E+11
GO:0009605	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i> <i>GAP43</i>	Resposta ao estímulo externo	4,98E-03
GO:0042221	<i>TIAM2</i> <i>SEMA6A</i> <i>GAP43</i>	Resposta ao químico	2,39E-02
GO:0008361	<i>SEMA6A</i>	Regulação do tamanho da célula	2,44E-02
GO:0030335	<i>SEMA6A</i>	Regulação positiva da migração celular	3,46E-02
GO:2000147	<i>SEMA6A</i>	Regulação positiva da motilidade celular	3,74E-02
GO:0033554	<i>UIMC1</i> <i>GAP43</i>	Resposta celular ao estresse	4,38E-02
GO:0006302	<i>UIMC1</i>	Reparo de quebra de fio duplo	3,37E-02
GO:0007409	<i>UNC5A</i>	Axonogênese	4,49E-02
GO:0097485	<i>UNC5A</i>	Orientação de projeção de neurônios	3,54E-02
GO:0016570	<i>UIMC1</i>	Modificação de histonas	4,39E-02
GO:0016569	<i>UIMC1</i>	Modificação covalente da cromatina	4,46E-02

Fonte: A autora